

**Epidemiologie, Klinik, Ausbruchs- und Therapiemanagement von  
Krankenhausinfektionen durch Carbapenemase bildende *Klebsiella pneumoniae*  
und Toxin produzierende Stämme von *Clostridium difficile***

Von der Medizinischen Fakultät  
der Universität Leipzig  
genehmigte

**H A B I L I T A T I O N S S C H R I F T**

zur Erlangung des akademischen Grades

Doctor medicinae habilitatus  
Dr. med. habil.

vorgelegt von  
Dr. med. Christoph Lübbert  
geboren am 06.01.1971 in Ratzeburg (Schleswig-Holstein)

Tag der Verleihung: 24.03.2015

## **Bibliographische Beschreibung:**

Dr. med. Lübbert, Christoph

### **Epidemiologie, Klinik, Ausbruchs- und Therapiemanagement von Krankenhausinfektionen durch Carbapenemase bildende *Klebsiella pneumoniae* und Toxin produzierende Stämme von *Clostridium difficile***

Universität Leipzig, Habilitation

111 Seiten, 109 Literaturstellen, 10 Abbildungen, 1 Tabelle, 8 eigene Publikationen

## **Referat:**

Die Mehrzahl der jährlich 400.000 bis 600.000 Krankenhausinfektionen in Deutschland wird von Erregern der sog. ESCAPE-Gruppe (*Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Clostridium difficile*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* und verschiedene *Enterobacteriaceae*, u.a. *Klebsiella pneumoniae*) verursacht. Besondere Sorge bereitet dabei die Ausbreitung von *K. pneumoniae*-Stämmen mit enzymvermittelter Resistenz gegenüber Carbapenem-Antibiotika (*K. pneumoniae*-Carbapenemase, KPC) und die Zunahme von *C. difficile*-Infektionen (CDI) durch hypervirulente Epidemiestämme (z.B. Ribotyp 027).

Die spezifischen Erfahrungen eines prolongierten Ausbruchsgeschehens durch einen KPC-bildenden *K. pneumoniae*-Stamm (KPC-KP) am Leipziger Universitätsklinikum machen deutlich, dass bei diesem Erregertyp ein hohes Transmissionspotential bei enormer Tenazität (Umweltresistenz) zu berücksichtigen ist, ein Versagen von Standardhygienemaßnahmen in Betracht zu ziehen ist, und Infektionsketten oftmals unklar bleiben. Die Anwendung von Antibiotika ist bei KPC-KP-Infektionen auf einzelne Substanzen (Colistin, Tigecyclin, Gentamicin) beschränkt und vor allem bei immunsupprimierten Patienten (z.B. Lebertransplantierte) mit einem relevanten Risiko des Therapieversagens behaftet. Die Therapie von CDI wird gerade bei Immunsupprimierten durch eine steigende Zahl an Rezidiven erschwert, die teilweise antibiotisch (Vancomycin, Fidaxomicin) nicht beherrschbar sind, so dass alternative Therapieverfahren wie die fäkale Bakterientherapie („Stuhltransplantation“) zur Anwendung kommen. CDI-Rezidive, aber auch eine dauerhafte intestinale Besiedelung mit multiresistenten Enterobakterien wie KPC-KP, scheinen neben wirtsspezifischen Faktoren der Immunantwort durch eine Dysregulation der physiologischen intestinalen Standortflora mit Störung der Kolonisationsresistenz bedingt zu sein. Der Versuch einer Eradikationsbehandlung von Patienten mit persistierender intestinaler Besiedelung durch KPC-KP mittels oraler Applikation der nicht resorbierbaren Antibiotika Colistin und Gentamicin ist mit einem relevanten Risiko der Entstehung von Sekundärresistenzen behaftet.

Die Zulassung neuer, besser wirksamer Antibiotika ist für die nächsten Jahre nicht in Sicht, so dass der Infektionsprävention überragende Bedeutung zukommt. Die Erfahrungen der KPC-Ausbruchsbewältigung am Leipziger Universitätsklinikum zeigen, dass nahezu lückenlose Compliance bei der Händedesinfektion, rigoros praktizierte und kontrollierte Barriere- und Isolationsmaßnahmen, Optimierung des Gebrauchs von Breitspektrum-Antibiotika (sog. „Antibiotic Stewardship“) und systematisches mikrobiologisches Erregerscreening dabei unabdingbar sind.

Nachhaltige Verbesserungen hinsichtlich der globalen Ausbreitung von multiresistenten Krankenhausbakterien werden sich nur durch grundlegende Umgestaltungen in Umwelt, Landwirtschaft, Tierzucht und Gesundheitswesen mit sparsamer und möglichst gezielter Anwendung von Antibiotika erzielen lassen. Um Risikopopulationen hospitalisierter Patienten vor potentiell lebensbedrohlichen Erregertransmissionen effektiv schützen zu können, sind erweiterte Surveillance und konsequent umgesetzte krankenhaushygienische Maßnahmen erforderlich.

# INHALTSVERZEICHNIS

Verzeichnis der verwandten Abkürzungen .....	3
<b>1 Einführung in die Thematik .....</b>	<b>5</b>
1.1 Krankenhausinfektionen in Deutschland .....	5
1.2 Bedeutung von Erregern der ESCAPE-Gruppe .....	5
1.3 Gefahren durch multiresistente und hypervirulente Erregerstämme .....	6
1.4 Verfügbarkeit geeigneter Antibiotika .....	7
1.5 Epidemiologie von <i>Klebsiella pneumoniae</i> -Carbapenemase (KPC)-bildenden <i>K. pneumoniae</i> -Stämmen (KPC-KP) .....	8
1.6 Epidemiologie von toxinbildenden <i>C. difficile</i> -Stämmen .....	10
1.7 Klinisches Spektrum von Infektionen durch <i>K. pneumoniae</i> .....	12
1.8 Klinisches Spektrum von <i>C. difficile</i> -Infektionen (CDI) .....	13
1.9 Unterscheidung von Kolonisation und Infektion .....	15
1.10 Schutzeigenschaften der physiologischen Standortflora .....	16
<b>2 Besonderheiten bei immunsupprimierten Patienten .....</b>	<b>17</b>
2.1 Infektionen durch KPC-KP bei Lebertransplantatempfängern .....	17
2.2 CDI bei Patienten mit Immunsuppression .....	29
<b>3 Therapiemöglichkeiten .....</b>	<b>38</b>
3.1 Systemische antibiotische Therapie von Infektionen durch KPC-KP .....	38
3.2 Spontanverlauf und gezielte Eradikationsbehandlung bei intestinaler Besiedelung mit KPC-KP .....	39
3.3 Therapie von CDI .....	52
3.4 Nicht-antibiotische Behandlung von CDI-Rezidiven mittels fäkaler Bakterientherapie („Stuhltransplantation“) .....	64
<b>4 Hygienemaßnahmen und Ausbruchsmanagement .....</b>	<b>68</b>
4.1 Verlauf des Leipziger KPC-Ausbruchs (2010 bis 2013) .....	68
4.2 Ausbruchsmanagement .....	69
4.3 Tenazität von KPC-bildenden <i>K. pneumoniae</i> -Stämmen .....	70
4.4 Besonderheiten des Hygienemanagements bei CDI .....	73
<b>5 Diskussion und Ausblick .....</b>	<b>74</b>
5.1 Notwendigkeit aktiver Surveillance (Screening) .....	74
5.2 Bedeutung spezieller Hygiene- und Isoliermaßnahmen .....	75
5.3 Bedeutung von Antibiotic Stewardship (ABS) .....	76
5.4 Ausblick .....	86

<b>7</b>	<b>Anlagen</b> .....	<b>91</b>
7.1	Anlage 1: Erklärung über die eigenständige Abfassung der Arbeit .....	91
7.2	Anlage 2: Lebenslauf .....	92
7.3	Anlage 3: Publikationsverzeichnis .....	95
7.4	Anlage 4: Danksagung .....	101
7.5	Anlage 5: Referenzen .....	102

## **Abbildungsverzeichnis**

<b>Abb. 1:</b>	Zulassung neuer Antibiotika 1983-2012 .....	7
<b>Abb. 2:</b>	Übersicht sogenannter KPC-Endemiegebiete .....	9
<b>Abb. 3:</b>	CRE-Nachweise am NRZ 2009-2012 .....	10
<b>Abb. 4:</b>	Verteilung der <i>C. difficile</i> -Genotypen in Deutschland .....	11
<b>Abb. 5:</b>	Klinisches Spektrum von CDI .....	14
<b>Abb. 6:</b>	Verlauf der intestinalen KPC-2-KP Dekolonisation bei Patienten der Leipziger KPC-Ausbruchskohorte mit und ohne SDD .....	52
<b>Abb. 7:</b>	Vorschlag für klinische Behandlungspfade bei Patienten mit nachgewiesener CDI .....	54
<b>Abb. 8:</b>	Zeitachse der Markteinführung wichtiger Antibiotika, verknüpft mit dem Nachweis resistenter Erreger .....	88
<b>Abb. 9:</b>	Wichtige Reservoirs von bakteriellen Resistenzgenen in Umwelt und Landwirtschaft .....	89
<b>Abb. 10:</b>	Verteilung des jährlichen Antibiotikaverbrauchs in Deutschland .....	90

## **Tabellenverzeichnis**

<b>Tab. 1:</b>	Selektive Literaturrecherche zur Therapie mittels „Stuhltransplantation“ bei rezidivierender CDI .....	65
----------------	---	----



## VERZEICHNIS DER VERWANDTEN ABKÜRZUNGEN

ABS	Antibiotic Stewardship
APACHE II	Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II
ARDS	Adult Respiratory Distress Syndrome
CDC	Centers for Diseases Control, Atlanta (USA)
CDI	<i>Clostridium difficile</i> -Infektion
CPE	Carbapenemase-produzierende <i>Enterobacteriaceae</i>
CRE	Carbapenem-resistente <i>Enterobacteriaceae</i>
dl	Deziliter
DGI	Deutsche Gesellschaft für Infektiologie
DGVS	Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten
DRG	Diagnosis Related Groups
ECDC	European Centre for Disease Prevention and Control, Stockholm (Schweden)
ECMO	Extrakorporale Membranoxygenierung
ESBL	Beta-Laktamasen mit erweitertem Spektrum
EUCAST	European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing
FDA	US Food and Drug Administration
g	Gramm
h	Stunde(n)
IDSA	Infectious Diseases Society of America
IE	Internationale Einheiten
IfSG	Infektionsschutzgesetz
IMP	Imipenemase
ITS	Intensivstation
i.v.	intravenös
kg	Kilogramm
KG	Körpergewicht
KISS	Krankenhaus-Infektions-Surveillance-System
KPC	<i>Klebsiella pneumoniae</i> -Carbapenemase
KPC-2	<i>Klebsiella pneumoniae</i> -Carbapenemase Typ 2
KPC-3	<i>Klebsiella pneumoniae</i> -Carbapenemase Typ 3
KPC-KP	KPC-bildende <i>Klebsiella pneumoniae</i>
KPC-2-KP	KPC-2-bildende <i>Klebsiella pneumoniae</i>
KRINKO	Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention beim Robert-Koch-Institut
l	Liter
LTR	Lebertransplantatempfänger
LTx	Lebertransplantation
MELD	Model of Endstage Liver Disease
µg	Mikrogramm
mg	Milligramm
MHK	Minimale Hemmkonzentration
Mio.	Million(en)
MRE	Multiresistente(r) Erreger
MRGN	Multiresistente(r) gramnegative Erreger

MRSA	Methicillin-resistente <i>Staphylococcus aureus</i>
NDM-1	New Delhi-Metallo-Betalaktamase Typ 1
NI	Nosokomiale Infektionen
NRZ	Nationales Referenzzentrum
OXA-48	Oxacillinase Typ 48
OR	Odds Ratio
p.o.	peroral
PCR	Polymerase-Ketten-Reaktion
PPI	Protonenpumpen-Inhibitoren
RKI	Robert-Koch-Institut
RR	Relatives Risiko
SDD	Selektive Darmdekontamination
SHV	Sulfhydryl-variable
SOFA	Sequential Organ Failure Assessment
ST	Sequenztyp
t	Tonne(n)
TEM	Temoneira
VIM-1	Verona Integron-encoded Metallo-Betalaktamase Typ 1

# 1 EINFÜHRUNG IN DIE THEMATIK

## 1.1 Krankenhausinfektionen in Deutschland

Laut Daten des Krankenhaus-Infektions-Surveillance-Systems (KISS) ([www.nrz-hygiene.de](http://www.nrz-hygiene.de)) sowie einer umfassenden ersten nationalen Prävalenzstudie aus dem Jahr 1994 [1] ereignen sich in Deutschland jährlich 400.000 bis 600.000 nosokomiale Infektionen (NI) mit 10.000 bis 15.000 Todesfällen (Letalität 2,6%; auf Intensivstationen bis zu 10%) [1-3].

Kürzlich veröffentlichte Daten einer nach den Vorgaben des European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC) durchgeführten zweiten nationalen Prävalenzstudie zeigen, dass sich die Prävalenz von NI in Deutschland 17 Jahre nach der ersten Erhebung nicht verändert hat, es jedoch zu einer deutlichen Zunahme der Antibiotikaaanwendung von 17,7% auf 25,5% der stationären Patienten gekommen ist [1,4]. Eine stattgehabte Antibiotikatherapie innerhalb der letzten 6 Monate wurde als wichtiger unabhängiger Risikofaktor für das Erleiden einer NI identifiziert [3]. Unter den NI dominieren postoperative Wundinfektionen (24,3%), Harnwegsinfektionen (23,2%), Pneumonien (21,7%) und gastrointestinale Infektionen (11%, davon mehr als die Hälfte durch *Clostridium difficile*), gefolgt von primärer Sepsis inkl. Katheter-assoziierten Infektionen (5,7%), Haut- und Weichgewebeeinfektionen (2,4%) sowie Knochen- und Gelenkinfektionen (1,8%) [4].

NI führen zu deutlichen Effekten auf den Behandlungsverlauf im Krankenhaus: Die Verweildauer von Patienten auf Intensivstationen erhöht sich wegen NI durchschnittlich um 5,3 ( $\pm 1,6$ ) Tage [5]. Neben erhöhter Morbidität und Letalität sind NI mit erheblichen zusätzlichen Kosten assoziiert, insbesondere wenn Infektionen durch multiresistente Erreger (MRE) vorliegen [3]. Für postoperative Wundinfektionen nach Sternotomie ließen sich zusätzliche fallbezogene Kosten von ca. 22.900 Euro errechnen [6]. Eine Kostenermittlung für nosokomiale Pneumonien durch *Staphylococcus aureus* ergab, dass der Methicillin-Resistenz bei nosokomialen *S. aureus*-Pneumonien Mehrkosten von mehr als 17.000 Euro pro Patient zugeschrieben werden konnten [7]. Bei im Krankenhaus erworbenen intestinalen Infektionen mit toxinbildenden *Clostridium difficile*-Stämmen führt die dadurch erhöhte Morbidität mit verlängerter stationärer Behandlungsdauer und erheblichem Mehraufwand des Hygienemanagements zu deutlicher Steigerung der Behandlungskosten um ca. 7.200 Euro pro Behandlungsfall [8].

## 1.2 Bedeutung von Erregern der ESCAPE-Gruppe

Von der Infectious Diseases Society of America (IDSA) wurde 2009 ein Konzept vorgelegt, das den enormen Einfluss bestimmter Erreger auf Inzidenz und Verlauf von NI

zusammengefasst mit dem Akronym ESKAPE (*Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* und *Enterobacter* spp.) beschrieb, wobei in einer Art Wortspiel dem resistenzvermittelten “escape” dieser Erreger gegenüber der Wirksamkeit üblicher Antibiotikatherapien Rechnung getragen wurde [9].

Aufgrund der zunehmenden Inzidenz von NI durch *C. difficile* und multiresistente *Enterobacteriaceae* (neben *K. pneumoniae* vor allem *Escherichia coli*, *Enterobacter* spp. und weitere Spezies mit Fähigkeit zur Bildung von Beta-Laktamasen mit erweitertem Spektrum (ESBL) bzw. Carbapenemasen) schlug Peterson wenig später vor, eine Umbenennung in ESCAPE (*Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Clostridium difficile*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* und *Enterobacteriaceae*) vorzunehmen, die in der Scientific Community großen Anklang fand [10].

Mit dem Akronym ESCAPE ist es mit relativ einfachen Mitteln gelungen, große Aufmerksamkeit auf eine Gruppe sehr problematischer bakterieller Krankheitserreger zu lenken, die durch hohes Transmissionspotential in Verbindung mit bestimmten Virulenzfaktoren bzw. Resistenzeigenschaften die weltweite Gesundheitsversorgung zu gefährden droht [10].

### 1.3 Gefahren durch multiresistente und hypervirulente Erregerstämme

NI durch multiresistente *Enterobacteriaceae* sowie toxische *C. difficile*-Stämme zeigen in den bereits genannten Prävalenzstudien die stärkste Zuwachsdynamik [1,3,4]. Die amerikanischen Centers of Disease Control (CDC) beschreiben in ihrem 2013 erschienenen Bericht „Antibiotic resistance threats in the United States“ die Ausbreitung von *Enterobacteriaceae* mit enzymvermittelter Resistenz gegenüber Carbapenem-Antibiotika (zusammenfassend auch als Carbapenem-resistente Enterobakterien, CRE, oder Carbapenemase-produzierende Enterobakterien, CPE, bezeichnet) und die massive Zunahme von schwer verlaufenden *C. difficile*-Infektionen (CDI) als eine der größten Gefahren für das amerikanische Gesundheitswesen [11].

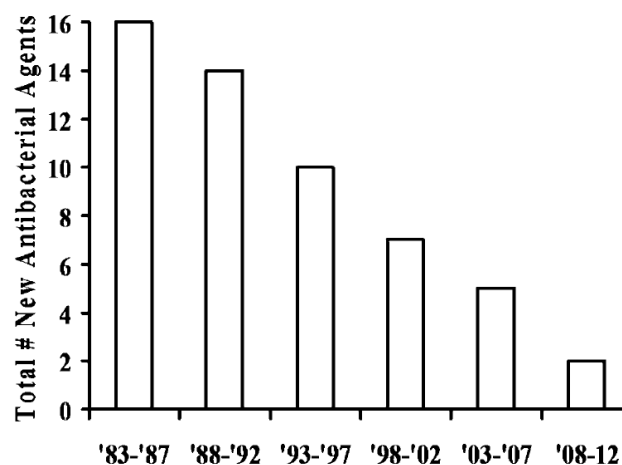
Verschiedene Studien konnten demonstrieren, dass sich die Letalität von NI bei Präsenz von CRE deutlich erhöht [12]. Die meiste Erfahrung existiert für *Klebsiella pneumoniae*-Carbapenemase (KPC) bildende *K. pneumoniae*-Stämme (KPC-KP) [13]. In einer Studie aus Israel konnte für bakteriämisch verlaufende *K. pneumoniae*-Infektionen gezeigt werden, dass sich das klinische Outcome mit einer Letalität von 48% (KPC-KP) vs. 22% (ESBL-bildende Isolate) vs. 17% (sensible Isolate) abhängig vom Grad der Antibiotikaresistenz signifikant unterscheidet, ohne dass hierbei spezielle Virulenzfaktoren im Spiel zu sein

scheinen [14]. Eine Schlüsselstellung bei der erfolgreichen Therapie von Infektionen durch multiresistente *Enterobacteriaceae* kommt somit der Wirksamkeit von Carbapenem-Antibiotika zu [13,15].

Wichtigste Risikofaktoren für CDI sind eine Störung der physiologischen intestinalen Bakterienflora („Mikrobiota“) nach antibiotischer Therapie und das Ausbleiben einer Antikörperantwort gegen die von *C. difficile* gebildeten Toxine, besonders bei älteren Menschen (Immunseneszenz) [16]. Klinisch schwer oder letal verlaufende CDI werden insbesondere bei Nachweis hypervirulenter *C. difficile*-Stämme beobachtet, die eine besondere Toxin-Produktion (Binäres Toxin) aufweisen [16,17]. Für den hypervirulenten *C. difficile*-Ribotyp 027 konnte eine statistisch hochsignifikante Verdoppelung der Letalität gegenüber nicht-hypervirulenten Stämmen gezeigt werden (36% vs. 18%) [18].

#### 1.4 Verfügbarkeit geeigneter Antibiotika

Die unzureichende Behandelbarkeit von Infektionen durch MRE wie KPC-KP mit Exzessletalität infolge eines Versagens der antibiotischen Therapie macht die Notwendigkeit verbesserter antimikrobieller Therapiestrategien deutlich [12,13,19]. Der Zulassungsprozess neuer Antibiotika ist jedoch global ins Stocken geraten (**Abbildung 1**), so dass dringend benötigte neue Substanzklassen mit Wirksamkeit gegen nahezu panresistente gramnegative Erregerstämme auf absehbare Zeit nicht verfügbar sein werden [9,11,19-21]. Da die therapeutischen Optionen im gramnegativen Bereich derart eingeschränkt sind, kommen wegen ihrer Toxizität vormals „ausrangierte“ Antibiotika wie Colistin (Polymyxin B) vermehrt zur Anwendung.



**Abbildung 1:** Zulassung neuer Antibiotika durch die FDA (US Food and Drug Administration) in den USA von 1983-2012, aus [9]

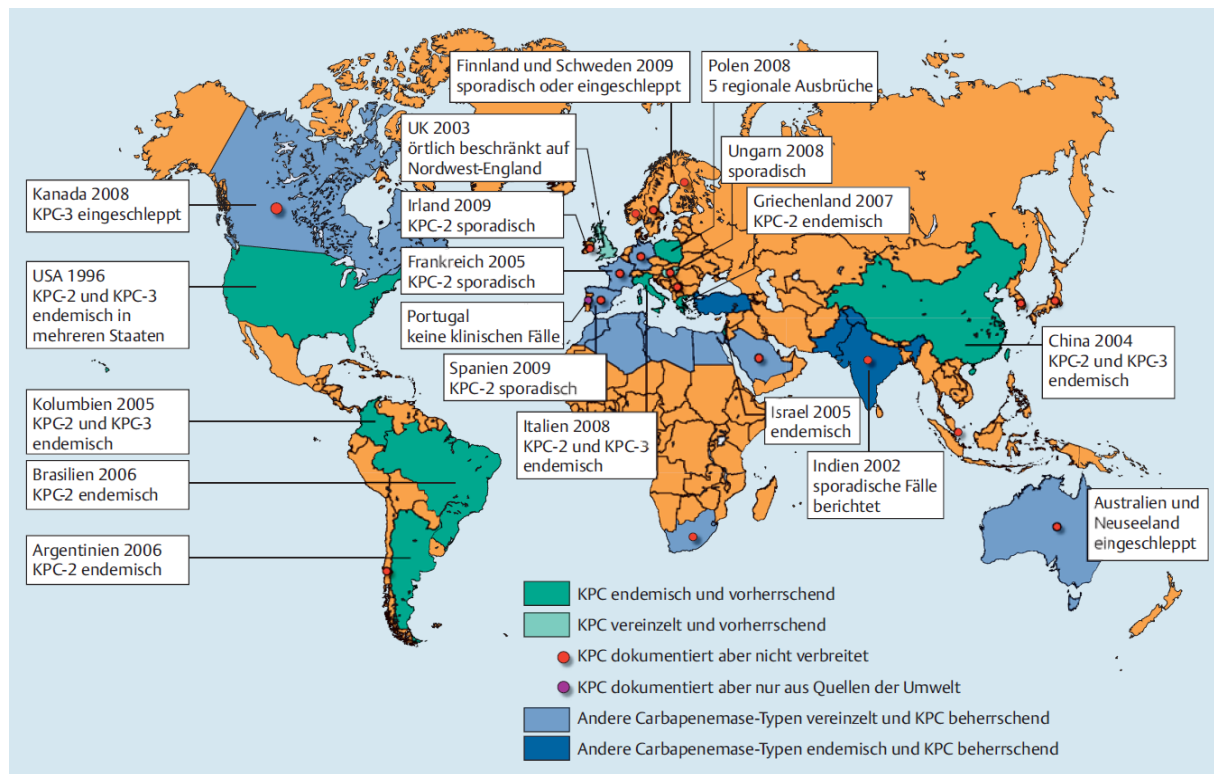
Auswege aus dem aktuellen Dilemma bieten sich vorerst nur über eine Stärkung der Infektionsprävention in Kombination mit „Antibiotic Stewardship“ (ABS). Dabei verfolgen ABS-Programme im Krankenhaus das Ziel, die Qualität der Verordnung von Antiinfektiva bzgl. Auswahl der Substanzen, Dosierung, Applikation und Anwendungsdauer kontinuierlich zu verbessern, um bestmögliche klinische Behandlungsergebnisse unter Beachtung einer Minimierung von Toxizität für den Patienten sowie von Resistenzentwicklung und Kosten zu erreichen [22].

Rezente Analysen von ABS-Programmen beschränken sich in Kosten-Nutzen-Auswertungen zu Recht nicht mehr allein auf mögliche Einsparungen von Medikamenten- und Materialkosten, sondern zeigen, dass adäquate antiinfektive Therapien die Krankenhausletalität senken, die Liege- und Behandlungsdauer verkürzen, die Gesamtbehandlungskosten reduzieren und die Patientensicherheit verbessern können [22].

Während ein positiver Effekt auf die Senkung der Inzidenz von CDI erbracht werden konnte, ließ sich ein Einfluss von ABS-Maßnahmen auf die Entstehung von Resistenzen bislang allerdings nicht hinreichend belegen [23].

### **1.5 Epidemiologie von *Klebsiella pneumoniae*-Carbapenemase (KPC)-bildenden *K. pneumoniae*-Stämmen (KPC-KP)**

Der erste *K. pneumoniae*-Stamm mit KPC-Bildung wurde im Jahr 1996 in North Carolina, USA, nachgewiesen [12]. KPC-Enzyme sind in der Lage, durch hydrolytische Spaltung von Penicillinen, Cephalosporinen, Monobaktamen, Carbapenemen und sogar Beta-Laktamase-Inhibitoren fast alle gebräuchlichen Antibiotika zu inaktivieren. Seit ihrer Erstbeschreibung haben sich KPCs weltweit ausgebreitet, wobei die genaue Expansionsepidemiologie von der geographischen Lage abhängig ist (**Abbildung 2**).



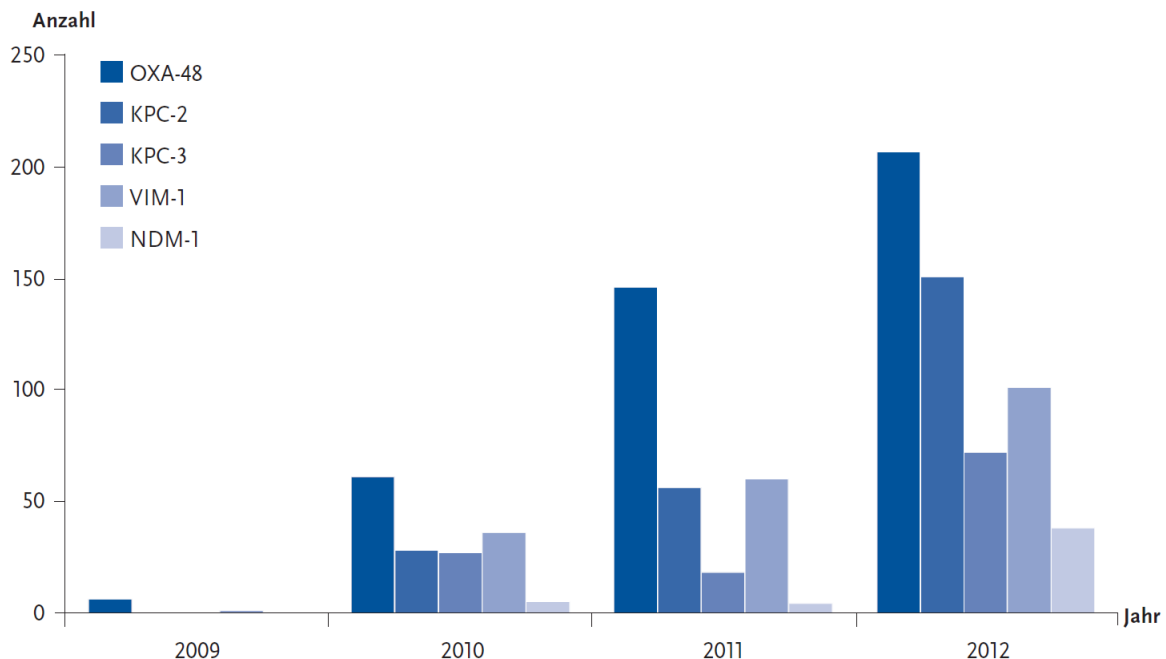
**Abbildung 2:** Übersicht sogenannter KPC-Endemiegebiete, aus [25]

KPC-bildende *K. pneumoniae*-Stämme (KPC-KP) sind in der Regel nur mit Colistin, Tigecyclin und Aminoglykosiden antibiotisch behandelbar. Beim sich in Europa ausbreitenden Epidemieklon ST258 wurde eine Resistenzbildung auch gegen diese Substanzen beobachtet [12,24].

Aus epidemisch betroffenen Ländern (z.B. Griechenland, Italien, Israel, Indien, VR China, Puerto Rico, Kolumbien, USA) ist bekannt, dass KPC-KP ein enorm hohes Transmissionspotential besitzen [25,26]: So weisen heute bereits bis zu 70% der auf Intensivstationen großer Krankenhäuser in Griechenland gewonnenen Klebsiellen-Isolate eine KPC-Positivität auf, gerade einmal 6 Jahre nach Bekanntwerden des ersten KPC-positiven Isolates in diesem Land [12,26,27]. In Italien ist die entsprechende Quote innerhalb weniger Jahre von ca. 2% auf alarmierende 25-30% angestiegen [28]. Eine in Israel durchgeführte Untersuchung zeigte, dass aus der Akutbehandlung im Krankenhaus entlassene Patienten ohne vorbestehenden KPC-Nachweis bei gezielter Nachuntersuchung in Rehabilitations- und Pflegeeinrichtungen eine „stumme“ intestinale KPC-Trägersrate von 12% aufwiesen [29].

Als Zeichen einer raschen Ausbreitung von CRE auch in Deutschland ist seit dem Erstnachweis von KPC-2-Isolaten im Jahr 2008 [30] eine stetige Zunahme der Einsendungen von CRE-Isolaten mikrobiologischer Laboratorien an das Nationale Referenzzentrum (NRZ) für gramnegative Krankenhauserreger in Bochum zu verzeichnen

[31]. Dabei dominieren durch Carbapenemasen vom Typ KPC-2 bzw. KPC-3 (*Klebsiella pneumoniae* Carbapenemase) und OXA-48 (Oxacillinase) sowie durch Metallo-Betalaktamasen vom Typ VIM-1 (Verona Integron-encoded Metallo-Betalaktamase) und NDM-1 (New Delhi Metallo-Betalaktamase) vermittelte Resistenzen (**Abbildung 3**).



**Abbildung 3:** CRE-Nachweise am Nationalen Referenzzentrum (NRZ) 2009-2012, aus [31]

Ausbruchsartige Häufungen von KPC-2 bildenden Erregerstämmen wurden in Deutschland bislang vor allem in Sachsen und von Stämmen mit KPC-3 überwiegend in Berlin nachgewiesen [26,31].

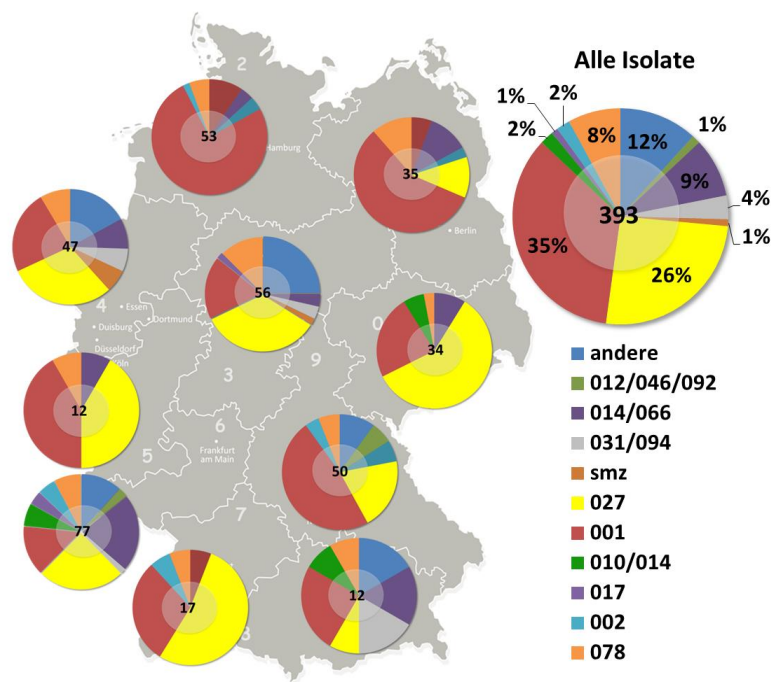
## 1.6 Epidemiologie von toxinbildenden *C. difficile*-Stämmen

Die Häufigkeit von CDI hat in den letzten 20 Jahren weltweit zugenommen [16,32]. Daten aus Sachsen, dem einzigen Bundesland mit genereller Meldepflicht, zeigen eine Inzidenz von 5 bis 20 Fällen pro 100.000 Einwohner und Jahr [33]. In anderen geographischen Regionen, z.B. in einigen Bundesstaaten der USA, liegt die Inzidenz mit bis zu 100 Fällen pro 100.000 Einwohner und Jahr wesentlich höher [34,35]. CDI machen in Deutschland aktuell 6,4% der NI aus [4]. Die entsprechende Zahl für Nordamerika liegt mit 12,1% fast doppelt so hoch [35].

Auffällig ist auch in Deutschland die Zunahme besonders schwerer, intensivpflichtiger *C. difficile*-Fälle (Toxisches Megakolon, Ileus, Perforation, Intensivpflichtigkeit), die im Rahmen der allgemeinen Meldepflicht erfasst werden (§ 6 Abs. 1 Nr. 5a des



Infektionsschutzgesetzes, IfSG) [16]. Die Zunahme von Häufigkeit und Schwere der CDI ist assoziiert mit dem Auftreten besonders virulenter epidemischer (Ribotypen 027 und 078) und endemischer Stämme (Ribotyp 001) [36]. Dabei hat sich der ursprünglich aus Nordamerika stammende hypervirulente Pandemiestamm Ribotyp 027 seit seinem ersten Auftreten im Jahr 2007 in der Region Trier [37] von einem regional begrenzten Ausbruchsstamm zu einem der häufigsten nosokomialen *C. difficile*-Stämme in Deutschland entwickelt. Von wenigen Regionen im äußersten Norden abgesehen ist der Ribotyp 027 aktuell in den meisten Gegenden in Deutschland endemisch (**Abbildung 4**) und wird z.T. häufiger nachgewiesen als der klassische Endemiestamm 001 [16,38]. Neben Hospitalinfektionen spielen Infektionen mit hypervirulenten Epidemiestämmen auch eine besondere Rolle in Alten- und Pflegeheimen [16].



**Abbildung 4:** Verteilung der *C. difficile*-Genotypen in Deutschland (nach aktuellen Daten des Konsiliarlabors *C. difficile*, Universitätsklinikum des Saarlandes, zur Verfügung gestellt von PD Dr. Lutz von Müller).

Die hypervirulenten Ribotypen 001 und 027 repräsentieren die häufigsten *C. difficile*-Genotypen. Die regionale Verteilung zeigt eine Prädominanz von 027-Stämmen in den Postleitzahlgebieten 4, 5, 6, 7, 3 und 0, während das Postleitzahlgebiet 2 bislang von 027-Infektionen ausgespart ist. 001-Stämme sind endemisch, und auch 014 und 078 Stämme konnten in allen Regionen nachgewiesen werden.

## 1.7 Klinisches Spektrum von Infektionen durch *K. pneumoniae*

*K. pneumoniae* tritt als fakultativ pathogener Erreger bei Menschen und anderen Säugetieren auf und besiedelt bei diesen Organismen in erster Linie den Gastrointestinaltrakt, die Haut und den Nasopharynx [13]. *K. pneumoniae* wird aber auch in verschiedenen Bereichen der Umwelt (Boden, Wasser etc.) angetroffen [39].

Während die Bedeutung von *K. pneumoniae* als Auslöser ambulant erworbener Pneumonien abgenommen hat [13], wurden in den letzten drei Jahrzehnten neue Krankheitsentitäten wie ambulant erworbene, komplizierte pyogene Leberabszesse durch *K. pneumoniae* mit Endophthalmitis und anderen metastatischen Komplikationen insbesondere bei Diabetikern beschrieben [40,41]. Als deren Ursache wurden hochvirulente *K. pneumoniae*-Stämme (Serotypen K1 und K2) mit Prädominanz in asiatischen Ländern identifiziert, insbesondere in Taiwan [42]. Zu einem geringeren Ausmaß wurde dieser Trend auch in den USA, Europa und Australien beobachtet.

Seit Beginn der 1970er Jahre hat sich *K. pneumoniae* zunehmend in der Krankenhausumgebung etabliert und zu einer führenden Ursache von NI entwickelt. Heute stehen Sepsis, postoperative Wundinfektionen und Harnwegsinfektionen neben schwer verlaufenden Pneumonien im Vordergrund [13]. Die Besiedlungsfrequenz des menschlichen Gastrointestinaltrakts durch *K. pneumoniae* beträgt bis zu 80% [13], hohe Kontaminationsraten wurden aber auch für den Nasopharynx und die Hände von Patienten wie des medizinischen Personals berichtet [43]. Diese beträchtliche Effizienz der Besiedlung von Haut und Schleimhäuten in Verbindung mit erworbener Resistenz gegen Antibiotika eröffnet *K. pneumoniae* ein enormes Persistenzpotential und eine rasche Ausbreitung im Krankenhaus, wobei sich Ausbrüche vor allem auf Intensivstationen und in neonatologischen Behandlungseinheiten ereignet haben [12,13,43].

Obwohl *K. pneumoniae* von Natur aus nur wenige Antibiotikaresistenzen aufweist, die über chromosomal kodierte Penicillinasen vermittelt werden, hat sich dieser Krankheitserreger wie kaum ein anderer als ein notorischer "Sammler" von Multiresistenz-Plasmiden erwiesen [12,13]. In den 1970er bis 1980er Jahren waren dies zunächst plasmidische Resistenzgene gegen Aminoglykoside. Später jedoch wurde *K. pneumoniae* die Index-Art schlechthin für plasmidisch kodierte Beta-Laktamasen mit erweitertem Spektrum (ESBL, meist solche vom Typ TEM bzw. SHV mit hydrolytischer Spaltung neuerer Cephalosporine), zusammen mit einer Vielzahl von weiteren Resistenzmechanismen, die andere wichtige Antibiotikagruppen wie die Fluorchinolone unwirksam werden ließen [13,43]. Die sukzessive Addition von genetischen Resistenzelementen gegen Aminoglykoside, Breitspektrumpenicilline, Cephalosporine und Fluorchinolone führte dazu, dass Carbapeneme als Mittel der ersten

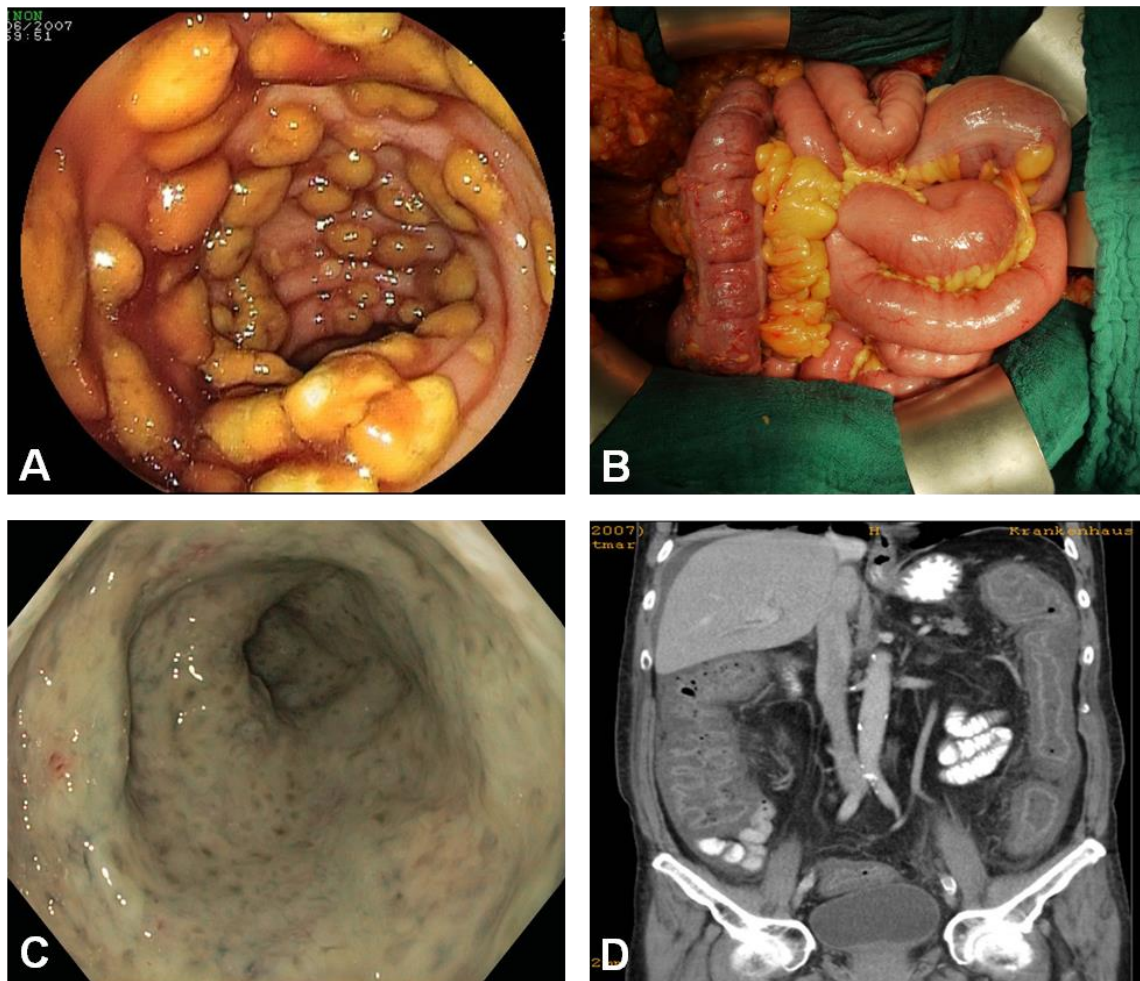
(und oftmals auch letzten) Wahl für die Behandlung von NI durch *K. pneumoniae* in den Vordergrund rückten. Dies galt bis etwa zum Jahr 2000, als sich eine neue Generation von *K. pneumoniae*-Hospitalklonen mit Fähigkeit zur Carbapenemase-Bildung (in erster Linie KPC, siehe dazu auch **Abschnitt 1.5**) global auszubreiten begann – eine Entwicklung, die bis heute anhält.

## **1.8 Klinisches Spektrum von *C. difficile*-Infektionen (CDI)**

*C. difficile* wurde als grampositives, sporenbildendes, anaerobes Stäbchenbakterium bereits 1935 in der Darmflora gesunder Neugeborener beschrieben [44]. Der kausale Zusammenhang einer toxischen CDI mit einer pseudomembranösen Antibiotika-assoziierten Kolitis wurde 1977 erstmals beschrieben und tierexperimentell bestätigt [45]. Nur toxische Stämme mit Pathogenitätsloкус (PaLoc) sind krankheitsrelevant (Toxin A = Enterotoxin, Toxin B = Zytotoxin), nicht-toxische Stämme sind apathogen. Hypervirulente Stämme wie der Ribotyp 027 tragen charakteristische Mutationen im Toxinrepressorgen *tcdC* [46], die diagnostisch genutzt werden können [47]. Sie exprimieren zusätzlich das Binäre Toxin, das humane Zellen durch Hemmung der Aktinpolymerisation schädigt [47,48].

Das Hauptrisiko für CDI besteht innerhalb von 4 Wochen nach Antibiotikatherapie (40-60% der Fälle) [49-51]. Dabei können Antibiotika mit hoher („4C“: Clindamycin, Chinolone, Cephalosporine, Amoxicillin-Clavulansäure) von solchen mit geringer kolitogener Potenz unterschieden werden (z.B. Tetracycline, Linezolid, Tigecyclin) [16]. Weitere gut validierte Risikofaktoren sind hohes Lebensalter (>65 Jahre), Komorbiditäten, Hospitalisierung innerhalb der letzten 3 Monate [16,34,51] und Unterbringung in Alters- und Pflegeheimen [52]. Auch die Therapie mit Protonenpumpen-Inhibitoren (PPI) spielt eine begünstigende Rolle [53,54], während der enteralen Ernährung keine signifikante Bedeutung zukommt [16,34]. Mögliche Risikogruppen sind Patienten mit Immunsuppression bzw. Immundefekten und Patienten mit chronisch entzündlichen Darmerkrankungen [16,54-57].

Von der asymptomatischen Besiedelung mit *C. difficile* muss die symptomatische CDI durch toxische Erregerstämme abgegrenzt werden. Deren Symptome reichen von einfacher Irritation der Mucosa, wässrig-breiiger Diarrhoe mit süßlich-fauligem Geruch [16,34] bis zum Vollbild einer pseudomembranösen Kolitis mit typischem endoskopischem Bild, bevorzugt im Bereich von Sigma und Rektum (**Abbildung 5**).



**Abbildung 5:** Klinisches Spektrum von *C. difficile*-Infektionen (CDI), aus [16]

**A:** Typisches endoskopisches Bild einer pseudomembranösen Kolitis. **B:** Intraoperativer Situs eines 70-jährigen Patienten mit akutem Abdomen aufgrund einer fulminanten CDI mit Befall des Colon transversum. Die Operation konnte als Lavage ohne Kolonresektion durchgeführt werden. Zusammen mit konservativer Therapie kam es anschließend zur vollständigen Abheilung. **C:** Schwere *C. difficile*-assoziierte Pankolitis bei einem 71-jährigen Dialyse-Patienten. Einzelne Pseudomembranen sind bei diesem ausgeprägten Befund nicht mehr abgrenzbar. **D:** Das CT desselben Patienten (koronare Rekonstruktion) zeigt eine ausgeprägte Wandverdickung des gesamten Kolonrahmens.

Seltener ist ein isolierter Befall des rechten Hemikolon möglich [57]. Die Stuhlfrequenz kann 10 Durchfälle pro Tag überschreiten, so dass gerade bei älteren Patienten schnell Zeichen einer therapiebedürftigen Exsikkose auftreten, bei prolongierter Symptomatik z.T. mit Hypalbuminämie und enteralem Eiweißverlustsyndrom [58]. Subfebrile Temperaturen sind häufig [16,49]. Zu den prognostisch ungünstigen Zeichen einer komplizierten CDI mit Ileus, Toxischem Megakolon, Perforation oder Sepsis zählen das Verschwinden der Kolonperistaltik, ein plötzlich auftretender Stuhlverhalt, extreme Leukozytosen und hohes

Fieber [34,49,57]. Dies erfordert eine erweiterte Diagnostik (Computertomographie des Abdomens mit Kontrastmittel) mit Konsultation eines erfahrenen Viszeralchirurgen [57].

Die CDI-bedingte Letalität ist abhängig von Schwere der Erkrankung, Grunderkrankungen sowie Alter und kann bei >20% liegen [34,49]. Rezidive treten bei ca. 20% bis 25% der Fälle nach Absetzen der initialen Therapie auf, bei Patienten mit Risikofaktoren typischerweise innerhalb der ersten 2 bis 6 Wochen [16,49].

## **1.9 Unterscheidung von Kolonisation und Infektion**

Für die Unterscheidung einer in der Regel harmlosen, symptomlosen Besiedlung (Kolonisation) mit einem Krankheitserreger von einer behandlungsdürftigen, klinisch manifesten Infektion wurden von den amerikanischen Centers for Disease Control (CDC) bereits in den 1980er Jahren international akzeptierte Kriterien vorgelegt, die seitdem mehrfach aktualisiert wurden [63,64]. Eine saubere klinische Trennung von Kolonisation und Infektion ist bei mikrobiologischem Erregernachweis entscheidend für die Vermeidung einer antibiotischen Übertherapie und im Alltag wegen klinischer Auslegungsunschärfen nicht selten Grund für fehlgeleitete Behandlungsentscheidungen [22,65].

Während für *K. pneumoniae* kaum systematische Untersuchungen vorliegen und bei Krankenhauspatienten von Kolonisationsraten bis zu 80% ausgegangen wird [13], sind für *C. difficile* bessere Daten verfügbar. Außerhalb des Krankenhauses sind 2% bis 5% der Erwachsenen im Gastrointestinaltrakt mit *C. difficile* besiedelt, ohne dabei symptomatisch zu werden [57]. Die erhöhte Prävalenz von *C. difficile* in Krankenhäusern gilt als entscheidende Ursache für die relativ schnelle Akquisition des Erregers, so dass 10% bis 25% der Patienten nach stationärer Aufnahme mit *C. difficile* kolonisiert werden [34,57]. In Ausbruchssituationen kann dieser Anteil noch höher liegen. Dabei ist zu berücksichtigen, dass von toxinbildenden *C. difficile*-Stämmen gebildete Sporen auf Oberflächen im Krankenhaus problemlos mehrere Wochen überleben können [57].

Ob aus der Kolonisation mit toxischen *C. difficile*-Stämmen unweigerlich eine symptomatische Infektion resultiert, oder diese von immunkompetenten Wirtsorganismen immunologisch kontrolliert wird, ohne dass Symptome wie Diarrhoe auftreten, ist derzeit nicht ausreichend geklärt.

## 1.10 Schutzigenschaften der physiologischen Standortflora

Als Kommensalen auf der Haut und den Schleimhäuten lebende Mikroorganismen stellen als symbiontische Standortflora („Mikrobiom“) einen wichtigen Faktor dar, diese Oberflächen für das Eindringen pathogener Keime unempfindlich zu machen.

Der protektive Effekt einer physiologischen mikrobiellen Besiedelung des unteren Gastrointestinaltraktes gegenüber toxischen *C. difficile*-Stämmen, auch als „Kolonisationsresistenz“ beschrieben, wird in erster Linie durch antimikrobiell wirksame Substanzen gestört, wodurch der Weg für eine Infektion mit toxinbildenden *C. difficile*-Stämmen gebahnt ist [34,66]. Die Kolonisationsresistenz ist sowohl bei älteren Menschen als auch bei Neugeborenen schlechter ausgeprägt [34,44,57,66]. Ein fehlender epithelialer Toxinrezeptor im Darm wird als mögliche Ursache für die ausbleibende Symptomatik bei Kindern unter 2 Jahren, die bis zu 80% mit *C. difficile* kolonisiert sind, angenommen [57].

Ähnliche Schutzmechanismen wie gegenüber toxischen *C. difficile*-Stämmen werden von der physiologischen Standortflora vermutlich auch gegenüber mit einer Vielzahl von Resistenzgenen für das Überleben unter Hospitalbedingungen bestens ausgestatteten MRE wie KPC-KP ausgeübt. Folglich verschwindet der biologische Selektionsvorteil dieser MRE mit ihren nosokomialen „Fitnessfaktoren“ nach der Entlassung von damit besiedelten Patienten aus dem Krankenhaus in ein normales häusliches Umfeld, wo der Selektionsdruck durch Antibiotikaaanwendung nachlässt und eine Dominanz der physiologischen Standortflora wieder möglich ist. Anders sieht die Situation unter den „nosokommunalen“ Bedingungen von Einrichtungen der Langzeitrehabilitation, Alters- und Pflegeheimen aus, die einen Langzeitträgerstatus von MRE (insbesondere gramnegativen ESBL-Bildnern, aber auch Methicillin-resistenten *Staphylococcus aureus*, MRSA) offensichtlich stark begünstigen [29,67].

## 2 BESONDERHEITEN BEI IMMUNSUPPRIMIERTEN PATIENTEN

Sowohl für *K. pneumoniae* als auch für *C. difficile* liegen Daten vor, dass insbesondere abwehrgeschwächte und immunsupprimierte Patienten für NI durch diese Erreger prädisponiert sind, vor allem bei langer Verweildauer auf Intensivstationen [12,13,15,26,49,54,59].

### 2.1 Infektionen durch KPC-KP bei Lebertransplantatempfängern

NI durch KPC-KP führen zu einem verlängerten Krankenhausaufenthalt mit einer - abhängig von der untersuchten Studienpopulation - deutlich erhöhten Letalität von 24% bis 80% [12-15,60]. Als besonders durch Infektionen mit KPC-KP gefährdete Patientengruppe wurden neben allogenen stammzelltransplantierten Patienten vor allem Lebertransplantierte identifiziert [61,62], die eine offensichtlich relevante Barrierestörung aufweisen, die den raschen Übergang einer intestinalen Besiedlung mit KPC-KP zu meist septisch verlaufenden Infektionen begünstigt.

Die Besonderheiten des Verlaufs von nosokomialen Infektionen durch KPC-KP mit Exzess-Letalität bei Patienten in der frühen immunsuppressiven Phase nach Lebertransplantation werden in den beiden folgenden Publikationen anhand von Fall-Kontroll-Analysen näher ausgeführt [15,61]:

*Lübbert C, Becker-Rux D, Rodloff AC, Laudi S, Busch T, Bartels M, Kaisers UX. Colonization of liver transplant recipients with KPC-producing Klebsiella pneumoniae is associated with high infection rates and excess mortality: a case-control analysis. Infection 2014; 42 (2): 309-16*

*Lübbert C, Rodloff AC, Laudi S, Simon P, Busch T, Mössner J, Bartels M, Kaisers UX. Lessons learned from excess mortality associated with Klebsiella pneumoniae carbapenemase-2-producing K. pneumoniae in liver transplant recipients. Liver Transplantation 2014; 20 (6): 736-8*



## Colonization of liver transplant recipients with KPC-producing *Klebsiella pneumoniae* is associated with high infection rates and excess mortality: a case–control analysis

C. Lübbert · D. Becker-Rux · A. C. Rodloff ·  
S. Laudi · T. Busch · M. Bartels · U. X. Kaisers

Received: 21 June 2013 / Accepted: 23 October 2013 / Published online: 12 November 2013  
© Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2013

### Abstract

**Purpose** From mid-2010 to early 2013 there was a large single-center (Leipzig University Hospital, Germany) outbreak of *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase (KPC) type 2 producing *K. pneumoniae* (KPC-2-KP) involving a total of 103 patients. The aim of this study was to compare KPC-positive liver transplant recipients (LTR) and KPC-negative controls to determine both the relative risk of infection following colonization with KPC-2-KP and the case fatality rate associated with KPC-2-KP.

**Methods** The study cohort of this retrospective observational study comprised nine patients who had undergone orthotopic liver transplantation (LTx) (median age of 52 years, range 28–73 years) with confirmed evidence of colonization with KPC-2-KP. The data from these nine LTR were matched to 18 LTR (1:2) in whom carbapenem-

resistant pathogens were not present and compared for clinical outcomes.

**Results** Of these nine cases, eight (89 %) progressed to infection due to KPC-2-KP, and five (56 %) were confirmed to have bloodstream infection with KPC-2-KP. Matched-pair analysis of KPC-positive LTR and KPC-negative controls revealed a substantially increased relative risk of 7.0 (95 % confidence interval 1.8–27.1) for fatal infection with KPC-2-producing *K. pneumoniae* after transplantation with a mortality rate of 78 % (vs. 11 %,  $p = 0.001$ ).

**Conclusions** Colonization with KPC-2-KP in LTR leads to high infection rates and excess mortality. Therefore, frequent screening for carbapenem-resistant bacteria in patients on LTx waiting lists appears to be mandatory in an outbreak setting. Patients with evidence of persistent colonization with KPC-producing pathogens should be evaluated with extreme caution for LTx.

C. Lübbert and D. Becker-Rux contributed equally to this work.

C. Lübbert (✉)  
Division of Infectious Diseases and Tropical Medicine,  
Department of Gastroenterology and Rheumatology,  
Leipzig University Hospital, 04103 Leipzig, Germany  
e-mail: christoph.luebbert@medizin.uni-leipzig.de

D. Becker-Rux · S. Laudi · T. Busch · U. X. Kaisers  
Department of Anaesthesiology and Intensive Care Medicine,  
Leipzig University Hospital, 04103 Leipzig, Germany

A. C. Rodloff  
Institute for Medical Microbiology and Epidemiology  
of Infectious Diseases, Leipzig University Hospital,  
04103 Leipzig, Germany

M. Bartels  
Department of Visceral, Transplant, Thoracic and Vascular  
Surgery, Leipzig University Hospital, 04103 Leipzig, Germany

**Keywords** *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase ·  
KPC-producing *Klebsiella pneumoniae* · Carbapenem  
resistance · Liver transplant recipients · Mortality

### Introduction

The Gram-negative bacterium *Klebsiella pneumoniae* (KP) is a major cause of nosocomial infections, primarily among debilitated patients [1, 2, 6]. The emergence of strains resistant to carbapenems has left only limited treatment options which are mainly restricted to tigecycline, colistin and gentamicin [1, 11, 17]. Solid organ transplant recipients are especially at risk for infection by multidrug-resistant bacteria. To date, however, little is known about the specific impact of *K. pneumoniae* carbapenemase



(KPC)-producing *Enterobacteriaceae* in this setting [3–7, 9, 14].

From mid-2010 to early 2013 the Leipzig University Hospital, a 1,300-bed referral center, experienced the largest outbreak owing to KPC-2-producing KP (KPC-2-KP) observed in Germany up to that time [8, 17, 18]. This outbreak followed the transfer of a single patient from a hospital in Rhodes, Greece, an area known for endemic occurrence of KPC-producing pathogens [9, 17]. After the index case was detected in July 2010, despite implementation of barrier measures and subsequent establishment of PCR-based screening procedures, until October 2012 an additional 89 patients became either colonized (58 %) or infected (42 %), among them nine liver transplant recipients (LTR). The epidemic curve showed two peaks. The initial peak occurred between July 2010 and May 2011 during which time 42 patients with KPC-2-KP were identified. A high mortality rate of 52 % was observed for these patients, with those patients who were already critically ill being especially susceptible. The second peak occurred between August 2011 and October 2012, during which time 48 patients were affected. No transmissions were detected in June and July of 2011 [16].

Successful containment of the outbreak, defined by the absence of new KPC-positive cases for at least 2 months in the presence of systematic screening measures, was related to the implementation of an overarching concept of infection control. This approach included (1) systematic PCR-based screening for carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae* (established in May 2012) upon patient admission, (2) repeated screening during hospital stay, (3) cohorting of KPC-positive patients in a separate hospital section as well as contacts in two specially designated isolation wards, (4) restriction of broad-spectrum antibiotics, especially carbapenems and (5) rigorously practiced barrier measures and hand hygiene [16]. The last case of the outbreak was detected in April 2013, resulting in a total of 103 KPC-2-KP-positive patients.

Prolonged person-to-person transmission (probably via the hands of the healthcare personnel, boosted by contaminated surfaces) was considered to be the most likely cause of the outbreak, possibly with the contribution of undetected KPC-2-KP cases prior to establishment of systematic screening procedures. There was no evidence that the outbreak was caused by a single point source or that staff members colonized by KPC-2-KP served as an unrecognized reservoir.

## Methods

### Study design and study population

In this retrospective observational single-center study we included nine patients (six males and three females with a

median age of 52 years; range 28–73 years), who had undergone orthotopic liver transplantation (LTx) between 15 September 2010 and 14 September 2011. All patients had confirmed evidence of KPC-2-KP in rectal swabs and/or blood cultures, urine cultures, bile cultures, tracheal cultures, peritoneal swabs or wound swabs (Table 1). The presence of KPC-2-KP was confirmed by culture, and molecular typing was performed using pulsed-field gel electrophoresis (PFGE) [21]. During the study period, screening measures for carbapenem-resistant pathogens had not yet been systematically implemented. Contact isolation was required for all patients who were colonized or infected with KPC-2-KP.

The data from these nine LTR were matched to 18 LTR (1:2) in whom carbapenemase-producing pathogens had not been detected (Table 2) and who were transplanted during the same study period. Groups were matched for age, sex, Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) score, Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II (APACHE II) score, and Model for End-stage Liver Disease (Lab MELD) score directly prior to transplantation and at admission to the intensive care unit (ICU), respectively, and compared for clinical outcomes. All patients were followed up to 31 December 2011.

### Microbiological susceptibility testing

Minimum inhibitory concentrations (MICs) of KP isolates were established according to ISO 20776-1 [20] using the microbroth dilution method, and susceptibilities were assessed employing European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) breakpoints published online in 2012 (i.e., imipenem:  $S \leq 2$  mg/L,  $R > 8$  mg/L; meropenem:  $S \leq 2$  mg/L,  $R > 8$  mg/L; ertapenem:  $S \leq 0.5$  mg/L,  $R > 1$  mg/L; tigecycline:  $S \leq 1$  mg/L,  $R > 2$  mg/L; gentamicin:  $S \leq 2$  mg/L,  $R > 4$  mg/L; colistin:  $S \leq 2$  mg/L,  $R > 2$  mg/L) [19]. When appropriate, results were confirmed by the *E* test (bioMérieux, Marcy l'Etoile, France).

### Data collection

Clinical and microbiological data were retrieved using the hospital's patient data management system. The database used by the authors was created in Microsoft Excel for Windows (Excel 2010; Microsoft, Redmond, WA).

### Statistical analysis

Statistical analysis was performed using SPSS for Windows (SPSS version 20.0; IBM Corp, Armonk, NY). Numerical variables are summarized as the median, and categorical variables are given as frequencies or

**Table 1** Clinical data on liver transplant recipients detected to be infected with *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase type 2-producing *K. pneumoniae* (KPC-2-KP) (*n* = 9)

Patient ID	Underlying disease	Gender	Age (years)	Date of LTx (day/month/year)	Date of retransplantation (day/month/year)	Lab MELD	Exceptional MELD	APACHE II score	SOFA score
1	LC CHILD C	Female	50	15/09/2010	N/A	38	No	29	11
2	LC CHILD C	Male	52	25/09/2010	16/10/2011	39	No	22	14
3	LC CHILD C	Male	57	23/09/2010	N/A	13 <sup>a</sup>	No	22	8
4	LC CHILD C	Male	47	25/10/2010	N/A	24	No	29	15
5	PSC	Female	27	01/03/2011	N/A	25	31	10	8
6	LC CHILD C	Male	48	30/07/2011	N/A	30	No	31	11
7	HCC	Male	73	30/07/2011	N/A	12	33	14	5
8	LC CHILD B	Male	54	04/05/2011	09/09/2011	8 <sup>a</sup>	No	24	8
9	Acute liver failure	Female	63	10/09/2011	13/09/2011	33	No	18	12
Patient ID	Date of earliest KPC-2-KP isolation (day/month/year)	Days from admission to KPC-2-KP colonization	Infection due to KPC-2-KP	Detection of KPC-2-KP bloodstream infection (day/month/year)	Detection of other MDR pathogens	Antibiotic therapy for KPC-2-KP infection	Clinical outcome	Date of death (day/month/year)	LOS (days)
1	10/10/2010	30	Peritonitis	10/10/2010	<i>Enterococcus faecium</i> (urine) <sup>b</sup>	Tigecycline, gentamicin	Died (hemorrhagic shock)	03/11/2010	54
2	11/10/2010	25	Pneumonia	06/11/2010	<i>Enterococcus faecium</i> (BAL) <sup>b</sup>	Tigecycline, colistin, gentamicin	Alive	N/A	120
3	03/12/2010	72	Pneumonia, UTI	N/A	ESBL ( <i>Enterobacter cloacae</i> ) (UTI)	Tigecycline, colistin, gentamicin	Died (sepsis/MOF due to KPC-2-KP)	14/01/2011	114
4	15/11/2010	24	Surgical site infection, UTI	N/A	<i>Enterococcus faecium</i> (UTI)	Tigecycline, colistin	Alive	N/A	150
5	29/11/2010	13	Cholangitis, peritonitis	N/A	ESBL ( <i>Escherichia coli</i> ) (peritonitis)	Tigecycline, colistin, gentamicin	Died (sepsis/MOF due to KPC-2-KP)	26/03/2011	130
6	14/09/2011	50	Surgical site infection	21/09/2011	<i>Stenotrophomonas maltophilia</i> (BAL) <sup>b</sup>	Tigecycline, gentamicin	Died (right heart failure)	24/09/2011	60
7	08/09/2011	41	Pneumonia	15/09/2011	<i>Enterococcus faecium</i> (BAL) <sup>b</sup>	Tigecycline, colistin	Died (sepsis/MOF due to KPC-2-KP)	18/09/2011	51
8	16/10/2011	39	No (colonization only)	N/A	ESBL ( <i>Klebsiella oxytoca</i> ) (BAL) <sup>b</sup>	No	Died (sepsis/MOF)	19/10/2011	42
9	16/09/2011	8	Pneumonia	19/09/2011	<i>Enterococcus faecium</i> (BAL) <sup>b</sup>	Tigecycline, colistin, gentamicin	Died (sepsis/MOF due to KPC-2-KP)	25/09/2011	17

**APACHE II** Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II (severity-of-disease classification system), **BAL** bronchoalveolar lavage, **ESBL** extended-spectrum beta-lactamase, **HCC** hepatocellular carcinoma, **KPC-2-KP** *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase type 2-producing *K. pneumoniae*, **LC** liver cirrhosis, **LOS** length of hospital stay, **LTx** liver transplant recipients, **MDR** multidrug-resistant, **MELD** Model of End-stage Liver Disease, **MOF** multiple organ failure, **N/A** not applicable, **PSC** primary sclerosing cholangitis, **SOFA** Sequential Organ Failure Assessment score, **UTI** urinary tract infection

<sup>a</sup> Transplanted on the center list

<sup>b</sup> Colonization only

**Table 2** Clinical data of matched controls ( $n = 18$ )

Patient ID	Underlying disease	Gender	Age (years)	Date of LTx (day/month/year)	Lab MELD	Exceptional MELD	APACHE II score	SOFA score	Earliest isolation of MDR pathogens after LTx (days)	Persistent colonization with MDR pathogens	Evidence of infection	Detection of BSI	Clinical outcome	LOS (days)
103	HCC	Male	61	13/09/2010	9	25	16	10	N/A	No	No	No	Alive	58
104	HCC	Female	47	24/10/2010	13	34	12	2	N/A	No	No	No	Alive	22
106	LC CHILD C	Female	43	17/12/2010	16 <sup>a</sup>	No	18	3	6	ESBL ( <i>E. coli</i> -urine)	No	No	Alive	47
109	SSC	Male	54	23/06/2010	17	28	28	9	N/A	No	No	No	Alive	23
120	LC CHILD C	Male	58	03/09/2010	26	No	13	13	N/A	No	Invasive candidiasis, candidemia	Yes	Died (sepsis/MOF)	25
122	HCC	Male	61	06/10/2010	17 <sup>a</sup>	No	21	7	N/A	No	No	No	Alive	27
129	LC CHILD C	Male	49	12/01/2011	33	No	11	11	11	ESBL ( <i>E. coli</i> -wound)	No	No	Alive	56
139	Polycystic liver disease	Female	49	21/01/2011	31	No	10	2	N/A	No	No	No	Alive	28
140	LC CHILD C	Male	66	23/11/2010	19 <sup>a</sup>	No	18	9	8	ESBL ( <i>E. coli</i> -urine)	Urinary tract infection	No	Alive	98
151	HCC	Male	66	06/01/2011	31	No	30	11	N/A	No	No	No	Alive (re-LTx due to graft failure)	40
152	LC CHILD C	Male	50	25/01/2011	14	33	19	11	2	MRSA (nose and throat)	No	No	Alive	28
155	LC CHILD C	Male	50	29/01/2011	16 <sup>a</sup>	No	4	7	15	MRSA (nose and throat)	No	No	Alive	31
159	LC CHILD C	Male	56	18/01/2011	16 <sup>a</sup>	No	24	12	21	ESBL ( <i>E. coli</i> -urine)	Sepsis (ESBL- <i>E. coli</i> )	Yes	Died (sepsis/MOF)	94
163	LC CHILD C	Male	65	15/02/2011	19 <sup>a</sup>	No	14	9	N/A	No	No	No	Alive	16
167	LC CHILD C	Female	47	08/03/2011	39	No	28	11	N/A	No	Urinary tract infection	No	Alive	38
171	LC CHILD C	Male	56	01/12/2010	34	No	25	6	42	ESBL ( <i>E. coli</i> -urine)	Urinary tract infection ( <i>E. faecium</i> )	No	Alive	41
173	PBC	Female	55	09/04/2011	22 <sup>a</sup>	No	4	7	N/A	No	Urinary tract infection ( <i>E. coli</i> )	No	Alive	66
180	LC CHILD C	Male	53	21/04/2011	29	No	13	6	1	MRSA (nose and throat)	No	No	Alive	30

BSI Bloodstream infection, MRSA Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*<sup>a</sup> Transplanted on the center list

proportions. Categorical data were analyzed by the chi-square test or Fisher's exact test. The nonparametric Mann–Whitney *U* test was used to compare two independent groups. *P* values (2-tailed) of  $<0.05$  were considered to be statistically significant.

#### Ethics approval

A corresponding approval from the University of Leipzig ethics committee was obtained before the beginning of the data evaluation. The study was performed in accordance with the ethical standards laid down in the 1964 Declaration of Helsinki and its later amendments. Due to the retrospective nature of this study the need for informed consent was waived.

## Results

#### KPC outbreak strain

For all 103 KPC-positive patients identified during the outbreak at least one microbiological specimen yielded a *K. pneumoniae* strain carrying the *bla*<sub>KPC-2</sub> gene. Of these 103 cases, 92 were confirmed by culture and 11 by at least two positive KPC-specific PCR results. PFGE patterns of all but two KPC-2-KP strains isolated during the outbreak were considered to be identical to the initial isolate recovered from the index patient transferred from Greece to our hospital for treatment of nosocomial pneumonia.

#### Liver transplant recipients

Of the nine LTR, two were colonized with KPC-2-KP at 92 and 351 days prior to transplantation, respectively. Seven patients admitted to the ICU after LTx were found to be colonized at a mean of 40 (interquartile range 19–58) days after admission. Three patients underwent retransplantation due to graft failure. Eight of the nine cases (89 %) progressed to infection, and in five of these nine (56 %) patients bloodstream infection with KPC-2-KP was confirmed. Primary infections were pneumonia (4/8 patients), tertiary peritonitis (2/8) and surgical site infections (2/8). All patients had received broad spectrum antibiotics within 30 days before colonization with KPC-2-KP, mainly piperacillin/tazobactam (6/9), third-generation cephalosporins (4/9) or carbapenems (4/9). Antimicrobial resistance tests showed susceptibility to tigecycline (MICs 0.5–2 mg/L, partially only intermediate), gentamicin (all MICs: 2 mg/L) and colistin (MICs: 0.25–1 mg/L). For clinical treatment, these antimicrobials were used in combination [tigecycline given intravenously (IV) 50–100 mg every 12 h; gentamicin given IV 5–7 mg/kg once daily;

colistin methanesulfonate given IV 2–3 million IU every 8 h]. Of the nine LTR, four were treated with tigecycline/gentamicin/colistin, two with tigecycline/gentamicin and two with tigecycline/colistin. One LTR colonized with KPC-2-KP without evidence of infection did not receive antibiotic treatment. Antibiotic regimens were selected primarily on the individual decision of attending physicians. Combination therapy with carbapenems (i.e. prolonged high-dose meropenem administration) was discussed, albeit not considered reasonable taking into account that MICs for meropenem and imipenem were  $\geq 16$  mg/L in all KPC-2-KP isolates [23, 24].

In matched LTx controls, five cases were colonized with extended-spectrum beta-lactamase (ESBL)-producing *Escherichia coli* and three cases with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (Table 2). Five infections occurred (5/18); these consisted of invasive candidiasis (1/18), urinary tract infections with *Enterococcus faecium* (1/18) and *Escherichia coli* (2/18), respectively, including an ESBL-producing strain, and bloodstream infection due to an ESBL-producing *E. coli* strain (1/18). One of the patients in this group underwent retransplantation due to graft failure.

#### Clinical outcomes

Hospital mortality in LTR with KPC-2-KP was 78 % (7/9), with five deaths (56 %) occurring due to sepsis and multiple organ failure with positive blood cultures for KPC-2-KP, and two deaths due to non-infectious complications (right heart failure and hemorrhagic shock, respectively). Among the matched LTx controls, there were two deaths due to invasive candidiasis and bloodstream infection with an ESBL-producing *E. coli* strain, respectively.

Univariate analysis of the matched-pairs showed a significant difference in hospital mortality [78 % (LTR with KPC-2-KP) vs. 11 % (controls);  $p = 0.001$ ] and length of hospital stay (LOS) (60 vs. 32 days;  $p = 0.035$ ). Risk evaluation for mortality revealed a relative risk of 7.0 (95 % confidence interval 1.8–27.1) for LTR with KPC-2-KP.

## Discussion

During this single-center outbreak affecting a total of 103 patients, 14 of 42 cases (33 %) with evidence of nosocomial infection by KPC-2-KP occurred in solid organ transplant (SOT) recipients or stem cell transplant (SCT) recipients. This is in line with results from other clinical observational studies published recently demonstrating that up to 41 % of nosocomial infections by carbapenem-resistant *K. pneumoniae* (CRKP) occurred in SOT or SCT recipients [3, 5, 6, 9, 14].



The case–control analysis of LTx patients presented here revealed a very high infection rate of 89 % in LTR colonized with KPC-2-KP, suggesting that this patient group is particularly vulnerable to infections by carbapenem-resistant bacteria [13]. This increased susceptibility is probably related to previous antibiotic exposure, treatment with a complex surgical procedure, prolonged ICU stay, preexisting immunosuppression and the use of invasive devices [5].

In the only major cohort study published to date that focuses on the survival of LTR with infections by CRKP, Kalpoe et al. [14] reported infections due to CRKP ( $n = 14$ ) being the only post-LTx clinical variable independently associated with mortality (hazard ratio 4.9,  $p = 0.007$ ). The survival rate was significantly lower for patients with evidence of CRKP infection compared to patients without CRKP infection (29 vs. 86 %;  $p < 0.001$ ). The poor outcome observed in our LTR cohort associated with KPC-2-KP infection [78 % (hospital mortality in LTR with KPC-2-KP) vs. 11 % (controls);  $p = 0.001$ ] is consistent with data presented by Kalpoe et al. [14] as well as in other published reports [3–7, 9, 13]. Moreover, if one takes into account data provided by Ben-David et al. [10] on infection-related mortality of CRKP bloodstream infections compared to bloodstream infections by sensitive KP strains (CRKP, 48 %; ESBL-producing KP, 22 %; sensitive KP strains, 17 %;  $p < 0.001$ ), the observed excess mortality has most likely to be attributed to carbapenem resistance.

During a 4-year observation period (from 2008 to 2011), we detected invasive infections due to carbapenem-susceptible *Klebsiella* spp. strains in 35 of 283 LTR (12 %) from our transplant center, with a high proportion of ESBL-producers (71 %). The hospital mortality rate in these patients was 30 % (sensitive *Klebsiella* strains) and 36 % (ESBL-producing *Klebsiella* strains), respectively, compared to 78 % in KPC-positive patients ( $p = 0.027$ ).

Nevertheless, controlled studies allowing better guidance of the clinical management of infections by CRKP and other multidrug-resistant bacteria are lacking, and prospective randomized controlled trials with currently available antibacterial agents effective against CRKP are likely not feasible [14]. Previous studies, however, have suggested that the efficacy of currently available antimicrobials is poor, but that the optimized adjunctive management of infectious foci, such as catheter removal, wound debridement and abscess drainage, is essential [10, 11]. Additionally, patients seem to benefit from combination therapy [11, 15, 23, 24].

As results from case–control studies have suggested that antimicrobial exposure is strongly associated with the acquisition of CRKP, cautious antimicrobial use remains extremely important in the prevention of multidrug-resistant

bacterial infections [3, 13, 14]. Prolonged antibacterial treatment is not recommended in most clinical situations and does increase the risks of toxicity and development of secondary resistance [13, 14]. In accordance with these data, all LTR in our study had received broad-spectrum antibiotics within 30 days before the detection of colonization with KPC-2-KP.

In times of high failure rates of antimicrobial therapy, infection control strategies are essential for the prevention of bacterial infections [13, 14]. Notably, a supraregional outbreak of CRKP in Israel was not controlled by local measures and could only be contained after a centrally coordinated, nationwide intervention strategy was implemented [10, 14]. Also in our hospital, successful containment of the KPC-2-KP outbreak was related to the strict implementation of an overarching concept of infection control that included systematic screening for carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae* [22], cohorting of KPC-positive patients in a separate hospital section as well as contacts in two specially designated isolation wards, restriction of broad-spectrum antibiotics, especially carbapenems, and rigorously practiced barrier measures and hand hygiene [16].

Only two patients in our study were known to be colonized with KPC-2-KP before LTx. However, surveillance was not performed throughout the entire study period, and it appears possible that other LTR in whom KPC-2-KP was detected were also colonized prior to LTx. Therefore, a classification bias between KPC-positive patients and controls cannot be completely excluded.

Active surveillance for the detection of rectal carriage of carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae* is now routinely performed in high-prevalence countries, especially upon admission to ICUs [6, 10, 12, 14]. This approach has also been considered a useful means for hospitalized LTx candidates and LTR to allow immediate implementation of appropriate infection control measures to prevent horizontal transmission and to identify patients at risk for infection by carbapenem-resistant pathogens. Although active surveillance studies have demonstrated high infection rates among CRKP-colonized individuals that are associated with substantial mortality [2, 4–7, 14], colonization with CRKP is so far not considered to be a contraindication to LTx [14]. This position might need re-evaluation with respect to the fundamental difficulties of graft allocation due to severe organ shortage in countries such as Germany.

Perioperative antibacterial prophylaxis (i.e., for LTx, administration of cefuroxime + metronidazole) is adjusted at our hospital according to microbiological knowledge of the susceptibilities of the colonizing strains (routinely performed: urine and rectal cultures); therefore, we can potentially minimize the perioperative infection risk.

However, systematic data supporting this strategy are lacking, and prospective studies are needed to validate this approach and to further determine the significance of colonization with KPC-KP or other carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae* in LTx candidates.

Our study has several limitations. First, it is possible that other unmeasured factors associated with the severity of disease and length of hospital stay may have contributed to the clinical outcomes observed in our study cohort. Secondly, the observed excess mortality could potentially be confounded by other complications that were present at the time of KPC-2-KP infection.

## Conclusions

In conclusion, our observational study suggests that colonization with KPC-2 producing KP in LTx patients may lead to high infection rates and excess mortality and, therefore, frequent screening for KPC-KP and other carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae* [22] in patients on LTx waiting lists appears to be mandatory in an outbreak setting.

Patients with evidence of persistent colonization with KPC-producing pathogens failing decolonization efforts [12, 16] should be considered with extreme caution for LTx.

**Acknowledgments** The authors would like to thank Joachim Mössner, MD, PhD (Professor and Chair, Department of Gastroenterology and Rheumatology) and Wolfgang Fleig, MD, PhD (Professor of Medicine, Medical Chairman and Chairman of the Board), both Leipzig University Hospital, Germany, for their assistance.

**Conflict of interest** All authors deny any potential conflicts of interest, including relevant financial interests, activities, relationships, and affiliations (other than those affiliations listed in the title page) relevant to the subject of this manuscript.

## References

1. Nordmann P, Cuzon G, Naas T. The real threat of *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase-producing bacteria. *Lancet Infect Dis*. 2009;9:228–36.
2. Linares L, Cervera C, Hoyo I, Sanclemente G, Marco F, Cofán F, et al. *Klebsiella pneumoniae* infection in solid organ transplant recipients: epidemiology and antibiotic resistance. *Transplant Proc*. 2010;42:2941–3.
3. Patel G, Huprikar S, Factor SH, Jenkins SG, Calfee DP. Outcomes of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* infection and the impact of antimicrobial and adjunctive therapies. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2008;29:1099–106.
4. Młynarczyk G, Kosykowska E, de Walthoffen SW, Szymanek-Majchrzak K, Sawicka-Grzelak A, Baczowska T, et al. A threat of the *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase-producing strains among transplant recipients. *Transplant Proc*. 2011;43:3135–6.
5. Bergamasco MD, Barroso Barbosa M, de Oliveira Garcia D, Cipullo R, Moreira JC, Baia C, et al. Infection with *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase (KPC)-producing *K. pneumoniae* in solid organ transplantation. *Transpl Infect Dis*. 2012;14:198–205.
6. Snitkin ES, Zelazny AM, Thomas PJ, Stock F, NISC Comparative Sequencing Program Group, Henderson DK, et al. Tracking a hospital outbreak of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* with whole-genome sequencing. *Sci Transl Med*. 2012;4:148ra116.
7. Ariza-Heredia EJ, Patel R, Blumberg EA, Walker RC, Lewis R, Evans J, et al. Outcomes of transplantation using organs from a donor infected with *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase (KPC)-producing *K. pneumoniae*. *Transpl Infect Dis*. 2012;14:229–36.
8. Kaase M. Zur aktuellen Situation bei Carbapenemase-bildenden gramnegativen Bakterien in Deutschland. *Epid Bull*. 2013;19:167–71.
9. Mouloudi E, Protonotariou E, Zagorianou A, Iosifidis E, Karapanagiotou A, Giasnetsova T, et al. Bloodstream infections caused by metallo- $\beta$ -lactamase/*Klebsiella pneumoniae* carbapenemase-producing *K. pneumoniae* among intensive care unit patients in Greece: risk factors for infection and impact of type of resistance on outcomes. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2010;31:1250–6.
10. Ben-David D, Kordevani R, Keller N, Tal I, Marzel A, Gal-Mor O, et al. Outcome of carbapenem resistant *Klebsiella pneumoniae* bloodstream infections. *Clin Microbiol Infect*. 2012;18:54–60.
11. Sbrana F, Malacarne P, Viaggi B, Costanzo S, Leonetti P, Leonildi A, et al. Carbapenem-sparing antibiotic regimens for infections caused by *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase-producing *K. pneumoniae* in intensive care unit. *Clin Infect Dis*. 2013;56:697–700.
12. Saidel-Odes L, Polachek H, Peled N, Riesenberger K, Schlaeffer F, Trabelsi Y, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of selective digestive decontamination using oral gentamicin and oral polymyxin E for eradication of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* carriage. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2012;33:14–9.
13. Orsi GB, Bencardino A, Vena A, Carattoli A, Venditti C, Falcone M, et al. Patient risk factors for outer membrane permeability and KPC-producing carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* isolation: results of a double case-control study. *Infection*. 2013;41:61–7.
14. Kalpoe JS, Sonnenberg E, Factor SH, del Rio Martin J, Schiano T, Patel G, Huprikar S. Mortality associated with carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* infections in liver transplant recipients. *Liver Transplant*. 2012;18:68–74.
15. Tumbarello M, Viale P, Viscoli C, Trecarichi EM, Tumietto F, Marchese A, et al. Predictors of mortality in bloodstream infections caused by *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase-producing *K. pneumoniae*: importance of combination therapy. *Clin Infect Dis*. 2012;55:943–50.
16. Lübbert C, Fauchoux S, Becker-Rux D, Laudi S, Dürrbeck A, Busch T, et al. Rapid emergence of secondary resistance to gentamicin and colistin following selective digestive decontamination in patients with KPC-2-producing *Klebsiella pneumoniae*: a single-centre experience. *Int J Antimicrob Agents*. 2013. doi:10.1016/j.ijantimicag.2013.08.008. Accessed 12 Oct 2013.
17. Munoz-Price LS, Poirel L, Bonomo RA, Schwaber MJ, Daikos GL, Cormican M, et al. Clinical epidemiology of the global expansion of *Klebsiella pneumoniae* carbapenemases. *Lancet Infect Dis*. 2013;13:785–96.
18. Wendt C, Schütt S, Dalpke AH, Konrad M, Mieth M, Trierweiler-Hauke B, et al. First outbreak of *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase (KPC)-producing *K. pneumoniae* in Germany. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2010;29:563–70.

19. European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST). Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters. Version 2.0. 2012. Available at: <http://www.eucast.org>. Accessed 12 Oct 2013.
20. ISO (International Organization for Standardization). Clinical laboratory testing and in vitro diagnostic test systems—susceptibility testing of infectious agents and evaluation of performance of antimicrobial susceptibility test devices-part 1. Reference method for testing the in vitro activity of antimicrobial agents against rapidly growing aerobic bacteria involved in infectious diseases. 2010. Available at: <http://www.iso.org>. Accessed 12 Oct 2013.
21. Tenover FC, Arbeit RD, Goering RV, Mickelsen PA, Murray BE, Persing DH, Swaminathan B. Interpreting chromosomal DNA restriction patterns produced by pulsed-field gel electrophoresis: criteria for bacterial strain typing. *J Clin Microbiol.* 1995;33: 2233–9.
22. Singh K, Mangold KA, Wyant K, Schora DM, Voss B, Kaul KL, et al. Rectal screening for *Klebsiella pneumoniae* carbapenemases: comparison of real-time PCR and culture using two selective screening agar plates. *J Clin Microbiol.* 2012;50: 2596–600.
23. Qureshi ZA, Paterson DL, Potoski BA, Kilayko MC, Sandovsky G, Sordillo E, et al. Treatment outcome of bacteremia due to KPC-producing *Klebsiella pneumoniae*: superiority of combination antimicrobial regimens. *Antimicrob Agents Chemother.* 2012;56:2108–13.
24. Daikos GL, Markogiannakis A. Carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae*: (when) might we still consider treating with carbapenems? *Clin Microbiol Infect.* 2011;17:1135–41.



## Lessons Learned From Excess Mortality Associated With *Klebsiella pneumoniae* Carbapenemase 2-Producing *K. pneumoniae* in Liver Transplant Recipients

Received November 13, 2013; accepted February 17, 2014.

### TO THE EDITORS:

*Klebsiella pneumoniae* is a major cause of nosocomial infections, primarily among immunocompromised patients. The emergence of carbapenem-resistant *K. pneumoniae* (CRKP) strains has limited treatment options and has resulted in a high infection-related mortality rate.<sup>1</sup> However, only small case series are available on the effects of CRKP in organ transplant recipients.<sup>2-5</sup>

From July 2010 to April 2013, the Leipzig University Hospital experienced a large outbreak due to a *K. pneumoniae* carbapenemase 2-producing *K. pneumoniae* (KPC-2-KP) strain (sequence type ST258). The outbreak occurred after the transfer of a patient from Greece, where *K. pneumoniae* carbapenemase 2-producing organisms are endemic.<sup>1</sup> One hundred three patients became either colonized (58%) or infected (42%), and they included 9 liver transplant recipients (LTRs). Successful containment of the outbreak was achieved through the implementation of efficient infection control measures (strict barrier precautions, improved hand hygiene, antibiotic stewardship, systematic CRKP screening, and cohorting of CRKP-positive patients).<sup>6,7</sup>

Eighty-nine percent (8/9) of the KPC-2-KP-positive LTRs progressed to infection (50% had radiologically and microbiologically confirmed pneumonia, 25% had surgical site infections, and 25% had recurrent secondary peritonitis). In 56% (5/9), a KPC-2-KP bloodstream infection was confirmed. With European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing breakpoints, broth microdilution tests revealed susceptible or intermediate results for tigecycline (minimum inhibitory concen-

tration = 0.5-2 mg/L), gentamicin (minimum inhibitory concentration = 2 mg/L), and colistin (minimum inhibitory concentration = 0.25-1 mg/L). For treatment, these antimicrobials were used in combination [intravenous tigecycline (50-100 mg every 12 hours), intravenous gentamicin (5-7 mg/kg every 24 hours), and intravenous colistin methanesulfonate (2,000,000-3,000,000 IU every 8 hours)]. Four of the 9 patients received tigecycline, gentamicin, and colistin; 2 received tigecycline and colistin; and 2 received tigecycline and gentamicin. Combination therapy with carbapenems was not considered because the corresponding minimum inhibitory concentrations were  $\geq 16$  mg/L for all KPC-2-KP isolates.

We retrospectively compared the clinical outcomes of these 9 LTRs with KPC-2-KP and 34 LTRs with proof of invasive infections due to carbapenem-susceptible *Klebsiella* spp. [71% had *K. pneumoniae*, and 29% had *Klebsiella oxytoca*; extended-spectrum  $\beta$ -lactamase (ESBL)-producing strains were included (71%); Table 1]. This analysis revealed hospital mortality rates of 78% for LTRs with KPC-2-KP and 32% for LTRs with carbapenem-susceptible *Klebsiella* strains ( $P = 0.02$ , Fisher's exact test). The 6-month survival rate for LTRs with KPC-2-KP (22%) was significantly reduced in comparison with the rates for LTRs with sensitive *Klebsiella* strains (70%) and LTRs with ESBL-producing *Klebsiella* strains (67%;  $P < 0.05$ ; Fig. 1). The hospital mortality rate for all organ transplant recipients colonized or infected with KPC-2-KP (11 LTRs, including 2 patients who had already undergone transplantation more than 6 months before the outbreak; 3 kidney transplant recipients; 2 lung transplant recipients; and 3 stem cell transplant recipients) was 58% (11/19).

**Abbreviations:** APACHE II, Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II; CRKP, carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae*; ESBL, extended-spectrum-lactamase; KPC-2-KP, *K. pneumoniae* carbapenemase 2-producing *K. pneumoniae*; LT, liver transplantation; LTR, liver transplant recipient; MELD, Model for End-Stage Liver Disease; SAPS II, Simplified Acute Physiology Score II; SOFA, Sequential Organ Failure Assessment.

There was no funding for this letter, and the authors have no potential conflicts of interest to disclose. The study protocol received a priori approval by the University of Leipzig Ethics Committee (Leipzig, Germany).

Address reprint requests to Christoph Lübbert, M.D., D.T.M.H., Division of Infectious Diseases and Tropical Medicine, Department of Gastroenterology and Rheumatology, Leipzig University Hospital, Liebigstrasse 20, D-04103 Leipzig, Germany. Telephone: +49-341-97-12200; FAX: +49-341-97-24979; E-mail: christoph.luebbert@medizin.uni-leipzig.de

DOI 10.1002/lt.23858

View this article online at wileyonlinelibrary.com.

LIVER TRANSPLANTATION. DOI 10.1002/lt. Published on behalf of the American Association for the Study of Liver Diseases



TABLE 1. Baseline Characteristics of LTRs With KPC-2-KP and LTRs With Invasive Infections Due to Carbapenem-Susceptible *Klebsiella* spp.

Patient Group	LTRs With KPC-2-KP (n = 9)	LTRs With Invasive Infections From Carbapenem-Susceptible <i>Klebsiella</i> Strains (n = 34)		P Value*
Transplantation period	2011-2012	2008-2011	Not applicable	
Age (years) <sup>†</sup>	52.1 ± 12.2	55.6 ± 7.0	0.39	
Sex: male/female (n/n)	6/3	24/10	0.82	
Laboratory MELD score <sup>†</sup>	24.7 ± 11.3	22.2 ± 8.5	0.49	
APACHE II score <sup>†</sup>	22.1 ± 7.1	15.5 ± 5.6	0.01	
SAPS II score <sup>†</sup>	49.7 ± 11.3	47.5 ± 18.6	0.49	
SOFA score <sup>†</sup>	10.2 ± 3.2	11.2 ± 4.1	0.59	
Length of hospital stay (days) <sup>†</sup>	65.7 ± 46.4	65.1 ± 36.4	0.80	
Mortality rate [n/N (%)]	7/9 (78)	11/34 (32)	0.02	

\*P values were determined with the Mann-Whitney U test (for numerical variables) or Fisher's exact test (for nominal variables); both tests were 2-tailed.

<sup>†</sup>The data are presented as means and standard deviations.

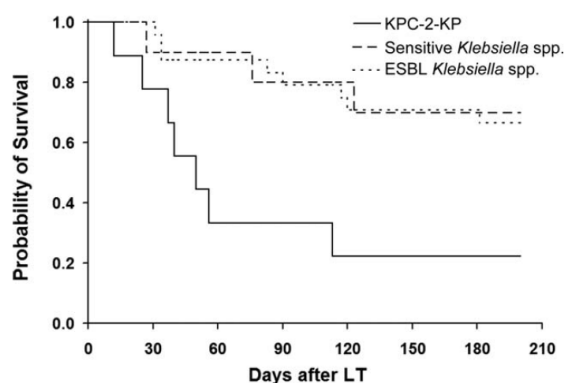


Figure 1. Kaplan-Meier survival curves for LTRs with invasive *Klebsiella* spp. infections. The 6-month survival rate for LTRs with KPC-2-KP was significantly reduced in comparison with the rates for LTRs with sensitive *Klebsiella* strains (sensitive *Klebsiella* spp.,  $P = 0.02$ ) and LTRs with ESBL-producing *Klebsiella* strains (ESBL *Klebsiella* spp.,  $P = 0.004$ ). Cox-Mantel log-rank statistics, including multiple comparisons with the application of the Holm-Bonferroni method, were used.

Deaths attributable to KPC-2-KP were found only for LTRs, and this indicated a specific vulnerability in this patient population.

Our findings are consistent with data from Kalpoe et al.,<sup>2</sup> who reported reduced 1-year survival for LTRs with CRKP infections (29% versus 86%,  $P < 0.001$ ); this was independently associated with mortality (hazard ratio = 4.9,  $P = 0.007$ ). Moreover, recent data provided by Ben-David et al.<sup>8</sup> suggest excess mortality due to carbapenem resistance in nontransplant patients with CRKP bloodstream infections (48% for CRKP, 22% for ESBL-producing *K. pneumoniae*, and 17% for sensitive *K. pneumoniae* strains;  $P < 0.001$ ).

Delays in the high-dose administration of colistin, tigecycline, and gentamicin along with unsuccessful source control for 2 of the 4 LTRs with intra-

abdominal KPC-2-KP infections and slight differences in disease severity [Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II (APACHE II) score; see Table 1] probably influenced mortality in our study. Thus, it seems important to screen LTRs and liver transplantation (LT) candidates for multidrug-resistant organisms with active surveillance tests. Importantly, we could demonstrate that immunosuppression predisposes patients to long-term carriage of CRKP (up to 40 months).<sup>9</sup> Selective digestive decontamination with colistin and gentamicin, however, failed to demonstrate clinical effectiveness and constituted a substantial risk for secondary bacterial resistance.<sup>7</sup>

The limited amount of clinical data currently prevents definite conclusions on the eligibility of patients with end-stage liver disease and persistent CRKP carriage for transplantation.<sup>10</sup> Nevertheless, we propose that specifically in a CRKP outbreak situation (which implies a high risk of progression to fatal infection), these patients should not be considered for LT.

Christoph Lübbert, M.D., D.T.M.H.<sup>1</sup>

Arne C. Rodloff, M.D., Ph.D.<sup>2</sup>

Sven Laudi, M.D.<sup>3</sup>

Philipp Simon, M.D.<sup>3</sup>

Thilo Busch, Ph.D.<sup>3</sup>

Joachim Mössner, M.D., Ph.D.<sup>4</sup>

Michael Bartels, M.D., Ph.D.<sup>5</sup>

Udo X. Kaisers, M.D., Ph.D.<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Division of Infectious Diseases and Tropical Medicine, Department of Gastroenterology and Rheumatology, <sup>2</sup>Institute for Medical Microbiology and Epidemiology of Infectious Diseases, <sup>3</sup>Department of Anesthesiology and Intensive Care Medicine, <sup>4</sup>Department of Gastroenterology and Rheumatology, and <sup>5</sup>Department of Visceral, Transplant, Thoracic, and Vascular Surgery  
Leipzig University Hospital  
Leipzig, Germany

## REFERENCES

1. Nordmann P, Cuzon G, Naas T. The real threat of *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase-producing bacteria. *Lancet Infect Dis* 2009;9:228-236.
2. Kalpoe JS, Sonnenberg E, Factor SH, del Rio Martin J, Schiano T, Patel G, Huprikar S. Mortality associated with carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* infections in liver transplant recipients. *Liver Transpl* 2012;18:468-474.
3. Bergamasco MD, Barroso Barbosa M, de Oliveira Garcia D, Cipullo R, Moreira JC, Baia C, et al. Infection with *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase (KPC)-producing *K. pneumoniae* in solid organ transplantation. *Transpl Infect Dis* 2012;14:198-205.
4. Snitkin ES, Zelazny AM, Thomas PJ, Stock F, NISC Comparative Sequencing Program Group, Henderson DK, et al. Tracking a hospital outbreak of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* with whole-genome sequencing. *Sci Transl Med* 2012;4:148ra116.
5. Cicora F, Mos F, Paz M, Allende NG, Roberti J. Infections with blaKPC-2-producing *Klebsiella pneumoniae* in renal transplant patients: a retrospective study. *Transplant Proc* 2013;45:3389-3393.
6. Lübbert C, Becker-Rux D, Rodloff AC, Laudi S, Busch T, Bartels M, Kaisers UX. Colonization of liver transplant recipients with KPC-producing *Klebsiella pneumoniae* is associated with high infection rates and excess mortality: a case-control analysis. *Infection*; doi:10.1007/s15010-013-0547-3.
7. Lübbert C, Fauchaux S, Becker-Rux D, Laudi S, Dürrbeck A, Busch T, et al. Rapid emergence of secondary resistance to gentamicin and colistin following selective digestive decontamination in patients with KPC-2-producing *Klebsiella pneumoniae*: a single-centre experience. *Int J Antimicrob Agents* 2013;42:565-570.
8. Ben-David D, Kordevani R, Keller N, Tal I, Marzel A, Gal-Mor O, et al. Outcome of carbapenem resistant *Klebsiella pneumoniae* bloodstream infections. *Clin Microbiol Infect* 2012;18:54-60.
9. Lübbert C, Lippmann N, Busch T, Kaisers UX, Ducomble T, Eckmanns T, Rodloff AC. Long-term carriage of *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase-2-producing *K. pneumoniae* after a large single-center outbreak in Germany. *Am J Infect Control*; doi:10.1016/j.ajic.2013.12.001.
10. Satlin MJ, Jenkins SG, Walsh TJ. The Global Challenge of Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae in Transplant Recipients and Patients With Hematologic Malignancies. *Clin Infect Dis*; doi:10.1093/cid/ciu052.

## 2.2 CDI bei Patienten mit Immunsuppression

Eine unzureichende Immunantwort gegen die von *C. difficile* produzierten Toxine führt insbesondere bei immunsupprimierten Patienten zum Auftreten von CDI-Rezidiven [49,54]. Die mittlere Rezidivrate wird in der Literatur mit 20% bis 25% angegeben [49], steigt bei Nachweis des hypervirulenten Ribotypen 027 jedoch auf 33% bis 56% an [17,59]. Die kumulative Rezidivrate bei wiederholt betroffenen Immunsupprimierten kann mit >50% noch höher liegen.

In eigenen Untersuchungen bei immunsupprimierten Patienten mit CDI ließ sich eine Erhöhung der Rezidivrate bestätigen [54]. Die multivariate Analyse mittels logistischer Regression identifizierte eine immunsuppressive Behandlung dabei als unabhängigen Risikofaktor für symptomatische CDI. Die Details werden in folgender Publikation genauer dargestellt [54]:

*Lübbert C, Johann C, Kekulé AS, Worlitzsch D, Weis S, Mössner J, Behl S, Seufferlein T. Immunsuppressive Behandlung als Risikofaktor für das Auftreten einer Clostridium difficile-Infektion (CDI). Zeitschrift für Gastroenterologie 2013; 51 (11): 1251-8*

# Immunsuppressive Behandlung als Risikofaktor für das Auftreten einer Clostridium-difficile-Infektion (CDI)

## Immunosuppressive Treatment as a Risk Factor for the Occurrence of Clostridium Difficile Infection (CDI)

## Autoren

C. Lübbert<sup>1,4</sup>, C. Johann<sup>1</sup>, A. S. Kekulé<sup>2</sup>, D. Worlitzsch<sup>3</sup>, S. Weis<sup>4</sup>, J. Mössner<sup>4</sup>, S. Behl<sup>1</sup>, T. Seufferlein<sup>1,5</sup>

## Institute

Die Institutsangaben sind am Ende des Beitrags gelistet.

## Schlüsselwörter

- ◉ infektiöse Kolitis
- ◉ pseudomembranöse Kolitis
- ◉ Clostridium difficile
- ◉ C.-difficile-Infektion (CDI)
- ◉ C.-difficile-assoziierte Diarrhö (CDAD)
- ◉ Immunsuppression

## Key words

- ◉ infectious colitis
- ◉ pseudomembranous colitis
- ◉ Clostridium difficile
- ◉ C. difficile Infection (CDI)
- ◉ C. difficile-associated diarrhoea (CDAD)
- ◉ immunosuppression

eingereicht 14.1.2013  
akzeptiert 18.4.2013

## Bibliografie

DOI <http://dx.doi.org/10.1055/s-0033-1335505>  
Z Gastroenterol © Georg Thieme Verlag KG Stuttgart · New York · ISSN 0044-2771

## Korrespondenzadresse

**Dr. med. Christoph Lübbert**  
Department für Innere Medizin,  
Neurologie und Dermatologie,  
Klinik für Gastroenterologie und  
Rheumatologie, Fachbereich  
Infektions- und Tropenmedizin,  
Universitätsklinikum Leipzig AöR  
Liebigstr. 20  
04103 Leipzig  
Tel.: ++49/3 41/9 71 22 00  
Fax: ++49/3 41/9 72 49 79  
[christoph.luebbert@medizin.uni-leipzig.de](mailto:christoph.luebbert@medizin.uni-leipzig.de)

## Zusammenfassung

**Hintergrund:** Toxinbildende Clostridium-difficile-Stämme sind weltweit die häufigsten Erreger von Antibiotika-assoziierten Darmerkrankungen und nosokomialer Diarrhö. In den letzten Jahren wurden vermehrt Clostridium-difficile-Infektionen (CDI) mit besonders schweren klinischen Verläufen und damit einhergehender erhöhter Letalität beobachtet. Verläufe mit multiplen Rezidiven werden insbesondere bei Vorliegen einer Immunsuppression beobachtet.

**Methoden:** Ziel dieser retrospektiven kontrollierten Beobachtungsstudie war die Charakterisierung einer Immunsuppression als unabhängiger Risikofaktor für CDI. Dazu wurden Symptome und klinische Merkmale von 105 Patienten mit Clostridium-difficile-Toxinnachweis im Stuhl (detektiert mittels EIA) sowie positivem Antigen-Test oder positiver Kultur, die sich zwischen 2006 und 2009 in stationärer Behandlung der Kliniken für Innere Medizin I und IV des Universitätsklinikums Halle (Saale) befanden, erfasst und ausgewertet. 55 immunsupprimierte Patienten wurden 50 Patienten ohne Immunsuppression gegenübergestellt (Durchschnittsalter 59,3 Jahre  $\pm$  16,2 vs. 69,2 Jahre  $\pm$  15,0). Für die multivariate statistische Analyse mittels binärer logistischer Regression wurde eine Kontrollgruppe von insgesamt 105 Patienten ohne CDI herangezogen. Diese Gruppe umfasste 62 Patienten ohne Immunsuppression und 43 immunsupprimierte Patienten (Durchschnittsalter 66,9 Jahre  $\pm$  12,4 vs. 56,0 Jahre  $\pm$  13,7).

**Ergebnisse:** Bei immunsupprimierten Patienten mit CDI fand sich signifikant häufiger eine Kolonisation durch Clostridium difficile ohne klinisch fassbare Manifestation (22 vs. 2 %,  $p=0,003$ ), während es vergleichbar viele moderate (46 vs. 52 %,  $p=0,503$ ), aber weniger schwere Krankheitsverläufe (27 vs. 40 %,  $p=0,167$ ) gab. Rezidive wurden in der Gruppe der Immunsupprimierten häufiger beobachtet (14,5 vs. 6 %,  $p=0,153$ ). Die

## Abstract

**Background:** Toxigenic Clostridium difficile strains are known as the most common infectious cause of antibiotic-associated intestinal disease and nosocomial diarrhoea. The increased incidence of hypervirulent strains gives rise to worldwide concern. In particular, courses with multiple recurrences are observed in the presence of immunosuppression.

**Methods:** In this retrospective controlled observational study we aimed to determine immunosuppression as an independent risk factor for symptomatic CDI and to identify characteristics and differences of immunocompromised patients with respect to disease severity, disease progression, intestinal manifestations, recurrence rates and other factors. We compared symptoms and clinical features of 55 immunosuppressed patients with confirmed CDI with those of 50 patients without immunosuppressive medication (mean age 59.3 years  $\pm$  16.2 vs. 69.2 years  $\pm$  15.0) who were treated at the Departments of Internal Medicine I and IV of the University Hospital Halle (Saale), Germany, between 2006 and 2009. Multivariate analysis using binary logistic regression was performed for a control group of 105 patients without CDI. In this group, there were 62 patients without evidence of immunosuppression and 43 immunosuppressed patients (mean age 66.9 years  $\pm$  12.4 vs. 56.0 years  $\pm$  13.7).

**Results:** The clinical courses of the two groups differed considerably. Immunosuppressed patients were significantly more frequently colonised with Clostridium difficile without clinically detectable manifestation or only mild clinical symptoms not requiring therapy (22 vs. 2 %,  $p=0.003$ ), while there were similar numbers of moderate (46 vs. 52 %,  $p=0.503$ ) but less severe CDI cases (27 vs. 40 %,  $p=0.167$ ). Relapses were observed more frequently in the group of immunosuppressed



multivariate Analyse mittels logistischer Regression identifizierte das Vorliegen einer Immunsuppression als unabhängigen Risikofaktor für das Erleiden einer CDI (OR = 2,75). Darüber hinaus waren vorangegangene Antibiotikatherapie (OR = 10,15) und PPI-Einnahme (OR = 2,93) unabhängige Risikofaktoren.

**Schlussfolgerung:** Neben dem wichtigsten Risikofaktor Antibiotikatherapie ist somit auch eine Immunsuppression als unabhängiger Risikofaktor für eine CDI zu betrachten. Eine immunsuppressive Behandlung erhöht das Kolonisations- und Infektionsrisiko für toxinbildende Clostridium-difficile-Stämme und führt zu einer erhöhten Rezidivrate bei Patienten mit CDI.

## Einführung

Toxinbildende Clostridium-difficile-Stämme sind weltweit die häufigsten Erreger von Antibiotika-assoziierten Darmerkrankungen und nosokomialer Diarrhö. Zahl und Schwere der Fälle von Clostridium-difficile-Infektionen (CDI) bzw. Clostridium-difficile-assoziiierter Diarrhö (CDAD) steigen weltweit nicht nur im Krankenhaus, sondern auch bei ambulanten Patienten an [6]. CDI führen zu einer deutlichen Verlängerung der stationären Behandlungsdauer und verursachen erhebliche Mehrkosten von ca. 10 000 US-\$ in den USA [4] und ca. 7200 Euro in Europa pro Behandlungsfall [5]. Rezidive, typischerweise innerhalb der ersten 3 Monate nach initialer Therapie, können bei 5–47 % der CDI-Fälle auftreten [32, 33]. Verläufe mit multiplen Rezidiven werden insbesondere bei Vorliegen einer Immunsuppression beobachtet [25, 26, 32].

In nur etwa 40–60 % der Fälle wird über eine Antibiotikaeinnahme in den vergangenen 3 Monaten berichtet [6, 7]. Besondere Aufmerksamkeit hat in den letzten Jahren das Auftreten hochvirulenter Stämme der Ribotypen 027 und 078 in Kanada, USA, Großbritannien und den Niederlanden mit sehr schweren Krankheitsverläufen hervorgerufen [6, 7]. Deutschland ist von größeren Ausbrüchen durch diese hypervirulenten Clostridium-difficile-Stämmen bislang weitgehend verschont geblieben, jedoch sind auch hier deutlich steigende CDI-Fallzahlen zu verzeichnen [8]. Daten aus Sachsen, dem einzigen Bundesland mit einer entsprechenden Meldepflicht, zeigen eine Inzidenz von 5–20 Fällen pro 100 000 Einwohner und Jahr [9]. In den USA und Kanada ist die CDI-Inzidenz sehr viel höher und liegt in einigen Bundesstaaten bereits bei bis zu 100 Fällen pro 100 000 Einwohner und Jahr [7].

Außerhalb des Krankenhauses sind 2–5 % der Erwachsenen im Gastrointestinaltrakt mit Clostridium difficile besiedelt, ohne dabei symptomatisch zu werden. Die erhöhte Prävalenz von Clostridium difficile in Krankenhäusern gilt als entscheidende Ursache für die relativ schnelle Akquisition des Erregers, sodass 10–25 % der Patienten nach stationärer Aufnahme mit Clostridium difficile kolonisiert werden [7, 10]. In Ausbruchssituationen kann dieser Anteil noch höher liegen. Der protektive Effekt einer physiologischen mikrobiellen Besiedelung des unteren Gastrointestinaltrakts, auch als „Kolonisationsresistenz“ beschrieben, wird in erster Linie durch antimikrobiell wirksame Substanzen gestört, sodass der Weg für eine Infektion mit toxinbildenden Clostridium-difficile-Stämmen gebahnt ist [7, 11]. Die Kolonisationsresistenz ist sowohl bei älteren Menschen als auch bei Neugeborenen schlechter ausgeprägt [1, 7, 10, 11]. Ein fehlender epithelialer Toxinrezeptor im Darm wird als mögliche Ursache für die ausbleibende Symptomatik bei Kindern unter 2 Jahren, die bis zu 80 % mit Clostridium difficile kolonisiert sind, angenommen [10, 17, 18].

sed patients (15 vs. 6%,  $p=0.153$ ). Multivariate analysis using logistic regression identified immunosuppression as an independent risk factor for CDI (OR = 2.75), in addition to prior antibiotic therapy (OR = 10.15) and PPI intake (OR = 2.93).

**Conclusion:** We conclude that immunosuppression has to be regarded as an independent risk factor for CDI. Immunosuppressive treatment increases the risk of colonisation and infection with Clostridium difficile and leads to a higher relapse rate in patients with CDI.

Als Hauptrisikofaktor für eine CDI gelten die Verordnung von Breitspektrum-Betalaktam-Antibiotika, neueren Fluorochinolonen und Clindamycin, aber auch anderer antimikrobieller Substanzen mit Wirksamkeit gegen Anaerobier [6, 7, 11]. Weitere bekannte Risikofaktoren sind hohes Lebensalter, Aufenthalt auf der Intensivstation, lange Verweildauer in hämato-onkologischen Behandlungseinheiten, Pflege in Mehrbettzimmern, Unterbringung in Langzeitpflegeeinrichtungen, wiederholte stationäre Aufenthalte in den vergangenen 6 Monaten, Benutzung von nasogastralen oder PEG-Sonden zur enteralen Ernährung, Behandlung mit Protonenpumpeninhibitoren (PPI) sowie exzessiver Alkohol- und Nikotinkonsum. Eine erhöhte Empfänglichkeit besteht ferner bei Patienten mit vorbestehenden chronisch entzündlichen Darmerkrankungen. Das Vorliegen einer Immunsuppression wird von vielen Autoren als wichtiger Kofaktor angeführt [6, 11, 13, 19–21, 25, 26], jedoch sind zu dieser Risikokonstellation bislang kaum konkrete Daten bekannt.

## Methodik und Studienziele

Ziel dieser retrospektiven kontrollierten Beobachtungsstudie war die Charakterisierung einer iatrogenen Immunsuppression als unabhängiger Risikofaktor für die Infektion mit Clostridium difficile. Darüber hinaus wollten wir die Besonderheiten immunsupprimierter Patienten im Hinblick auf Schwere der Erkrankung, Krankheitsverlauf, intestinale Manifestationen, Rezidivhäufigkeit und andere Faktoren darstellen. Für die Durchführung der Erhebung wurde vorab ein positives Votum der lokalen Ethikkommission eingeholt.

## Untersuchtes Patientenkollektiv

Die untersuchte Kohorte bestand aus insgesamt 105 Patienten mit Nachweis toxinbildender Clostridium-difficile-Stämme im Stuhl – detektiert mittels EIA (RIDASCREEN® Clostridium-difficile Toxin A/B, r-biopharm) sowie spezifischem Antigen-Test (für das Clostridium-difficile-Antigen Glutamatdehydrogenase, GDH) oder Kultur (Erregeridentifizierung mit dem RapID™ ANA II System, Remel), die sich zwischen dem 1.1.2006 und dem 31.12.2009 in stationärer Behandlung der Klinik für Innere Medizin I (Behandlungsschwerpunkte: Gastroenterologie, Hepatologie, Rheumatologie, Infektiologie) und der Klinik für Innere Medizin IV (Behandlungsschwerpunkte: Hämatologie, Onkologie) des Universitätsklinikums Halle (Saale) befanden. Eine Kultur wurde obligatorisch angelegt, wenn der GDH-Antigen-Test negativ ausfiel, aber ein positiver Toxinachweis vorlag. Bei positiver Kultur wurde auch nochmals der Toxinachweis aus dem kulturellen Überstand kontrolliert. Aus der mikrobiologischen Datenbank der in den Jahren 2006 bis 2009 positiv auf Clostridium difficile getesteten Proben wurden alle Fälle

in die Studie eingeschlossen, deren medizinische Akte vollständig vorlag.

Die Gruppe der Patienten mit nachgewiesener CDI ohne Immunsuppression umfasste danach 50 Patienten (Durchschnittsalter 69,2 Jahre  $\pm$  15,0, davon 52 % Männer, 48 % Frauen). Die Kontrollgruppe bestand aus 55 immunsupprimierten Patienten (Durchschnittsalter 59,3 Jahre  $\pm$  16,2, davon 56 % Männer, 44 % Frauen). Immunsuppression wurde definiert als  $\geq 5$  Tage anhaltende Neutropenie  $< 1000$  Granulozyten/ $\mu$ l und/oder medikamentöse Immunsuppression durch Zytostatika, Glukokortikoide (oberhalb der Cushing-Schwellendosis von  $\geq 7,5$  mg Prednisolonäquivalent), Azathioprin, Methotrexat, Biologika (hauptsächlich Infliximab) oder Ciclosporin A. 44 % (24/55) der immunsupprimierten Patienten mit Nachweis einer CDI wiesen einen Zustand nach allogener Knochenmarkstransplantation (KMT) bzw. allogener peripherer Blutstammzelltransplantation (PBSCT) (insgesamt 20/55) oder autologer PBSCT (4/55) auf. 5 % (3/55) der Patienten in dieser Gruppe waren nierentransplantiert.

Anhand der Patientenakten sowie der mithilfe des klinischen Informationssystems ORBIS® (Agfa Healthcare) parallel geführten elektronischen Patientenakten wurden patientenbezogene Basisparameter, mikrobiologische Parameter, klinische Daten zur CDI sowie Daten zur Vorbehandlung bzw. Therapie im Krankenhaus mit Immunsuppressiva, Antibiotika und PPI erhoben. Daten zur

Antibiotikavorbehandlung wurde über einen Zeitraum von 3 Monaten vor der Krankenhausaufnahme erfasst. Zur Charakterisierung des Krankheitsverlaufs von Patienten mit CDI wurden verschiedene Subparameter gemäß **Tab. 1** verwendet. Eine Schwäche dieser Form der retrospektiven Datenerhebung war, dass die ambulante Vormedikation bei insgesamt 13 Patienten anhand der Aktenlage nicht vollständig nachvollziehbar war.

Erhobene Daten zur Immunsuppression betrafen das genaue immunsuppressive Therapieschema, den Zeitpunkt der intensivierten Therapiephase bei allogener Knochenmarkstransplantation (KMT) bzw. peripherer Blutstammzelltransplantation (PBSCT), eine Hochdosischemotherapie im Rahmen einer KMT/PBSCT und die exakte Dauer einer  $\geq 5$  Tage anhaltenden Neutropenie mit  $< 1000$  Leukozyten/ $\mu$ l. Der Grad der Immunsuppression wurde in Anlehnung an die Vorschläge der Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention beim Robert Koch-Institut (KRINKO) [14] definiert und drei Risikogruppen zugeordnet, in denen Patienten mit ähnlich gravierender Immunschwäche zusammengefasst werden (**Tab. 2**).

Für die multivariate statistische Analyse mittels binärer logistischer Regression wurde eine zusätzliche Kontrollgruppe von 105 Patienten ohne Nachweis einer CDI mit gleicher Hauptdiagnose sowie einem vergleichbaren stationären Aufenthaltszeitraum aus der mikrobiologischen Datenbank herangezogen. Diese

asymptomatische Kolonisation oder minimale klinische Manifestation	moderater bis mittelschwerer Verlauf	schwerer Verlauf (mind. 2 Kriterien erfüllt)
– keine Diarrhö	– mind. 1 Kriterium der Kategorie „Schwerer Verlauf“	– sichtbares Korrelat in der CT
oder	oder	und/oder
– minimal veränderte Stuhlgewohnheiten (keine feste Stuhlkonsistenz, $\leq 3$ Stuhlentleerungen/d)	– Leukozytose $> 12\,000$ bis $< 20\,000/\mu$ l	Sonografie
	oder	und/oder
	– Diarrhö ( $\geq 3 \times/d$ ) und Temperaturerhöhung $\geq 37,5^\circ\text{C}$ , aber $\leq 38,3^\circ\text{C}$	Koloskopie (Wandverdickung, Lumenerweiterung, Pseudomembranen, morphologische Entzündungszeichen)
		– Leukozytose $> 25\,000/\mu$ l
		– Fieber $> 38,3^\circ\text{C}$
		– $\geq 10 \times/d$ Diarrhö mit Exsikkose
		– Kreatininanstieg
		– CDI-Rezidiv

**Tab. 1** Einteilung der CDI-Schweregrade in Anlehnung an [7].

Grad I	Grad II	Grad III
anhaltende Neutropenie $< 1000/\mu$ l $< 10$ d	anhaltende Neutropenie $< 1000/\mu$ l $\geq 10$ d	allogene KMT/PBSCT in intensiver Therapiephase (bis zum Engraftment = Regeneration der Granulopoese/Leukopoese)
oder	und/oder	und/oder
Mangel an CD4-positiven T-Helferzellen $< 250/\mu$ l	aplastische Anämie während immunsuppressiver Therapie	schwere GvHD
oder	und/oder	und/oder
autologe KMT/PBSCT bis 3 Monate nach intensiver Therapiephase	allogene KMT/PBSCT bis 6 Monate nach Abschluss der intensiven Therapiephase	schwere Neutropenie $< 500/\mu$ l mit einer Dauer von $\geq 5$ d
oder	und/oder	
anhaltende medikamentöse Immunsuppression	Patienten in stationärer Behandlungsphase bei autologer PBSCT oder Organtransplantation	

**Tab. 2** Einteilung immunsuppressiv behandelter Patienten in 3 Risikogruppen in Anlehnung an die Vorschläge der KRINKO [14].

Gruppe umfasste 62 Patienten ohne Immunsuppression (Durchschnittsalter 66,9 Jahre  $\pm$  12,4, davon 48 % Männer, 52 % Frauen) und 43 Pat. mit Immunsuppression (Durchschnittsalter 56,0 Jahre  $\pm$  13,7, davon 49 % Männer und 51 % Frauen). 23 von 105 Patienten (22 %) der Kontrollgruppe wiesen eine vorangegangene Antibiotikatherapie in den letzten 3 Monaten vor der Hospitalisierung auf.

### Statistische Methoden

Kontinuierliche Variablen wurden als Mittelwerte nebst zugehörigen Streumaßen (Standardabweichungen/Quartile) dargestellt. Die kontinuierlichen Variablen wurden bei fehlender Normalverteilung mittels nicht parametrischen Mann-Whitney-U-Tests getestet. Die kategorisierten Daten wurden mithilfe des Chi-Quadrat-Tests bzw. des exakten Tests nach Fisher ausgewertet. Die Untersuchung möglicher Einflussfaktoren erfolgte mittels binärer logistischer Regression. Für alle Tests erfolgte eine zweiseitige

Signifikanzüberprüfung. Testergebnisse mit einem p-Wert  $< 0,05$  wurden als statistisch signifikant angenommen. Zur Durchführung der statistischen Auswertungen wurde SPSS für Windows, Version 18,0 benutzt. Grafische Darstellungen wurden mithilfe von SPSS/Microsoft Excel angefertigt.

### Ergebnisse

In **Tab. 3** sind die Ergebnisse der Patienten mit nachgewiesener CDI ohne Immunsuppression sowie der Kontrollgruppe der immunsupprimierten Patienten, unterteilt nach Hauptbehandlungsdiagnosen nach ICD-10, antibiotischer Vorbehandlung, Vorbehandlung mit PPI, Vorliegen einer Neutropenie  $\geq 5$  Tagen, Grad der Immunsuppression in Anlehnung an die KRINKO [14], CDI-Krankheitsverlauf, ambulanter oder nosokomialer (Nachweis  $> 48$  h ab Krankenhausaufnahme) CDI-Akquisition nach RKI-Defi-

**Tab. 3** Ergebnistabelle.

Parameter	immunsupprimierte Patienten mit CDI (n = 55)	immunkompetente Patienten mit CDI (n = 50)	p-Wert
<b>Hauptbehandlungsdiagnosen nach ICD-10 (%)</b>			
hämato-onkologische Behandlungsdiagnosen	62 %	10 %	$< 0,001$
solide Tumoren	18 %	10 %	0,231
Herz-Kreislauf-Erkrankungen	2 %	18 %	0,052
andere	18 %	62 %	$< 0,001$
<b>Antibiotikavorbehandlung (%)</b>			
gesamt	53 %	84 %	0,001
Fluorchinolone der Gruppen 2 – 4	36 %	28 %	0,471
Cephalosporine der 2. und 3. Generation	6 %	14 %	0,187
andere Substanzgruppen	11 %	42 %	$< 0,001$
Antibiotika-Kombinationstherapien	7 %	14 %	0,261
<b>Vorbehandlung mit PPI (%)</b>			
gesamt	38 %	46 %	0,417
<b>Vorliegen einer Neutropenie <math>\geq 5</math> Tagen (%) (Tab. 2)</b>			
Grad 1	5 %		
Grad 2	18 %		
Grad 3	6 %		
<b>Grad der Immunsuppression/in Anlehnung an [14] (%)</b>			
Gruppe 1	13 %		
Gruppe 2	24 %		
Gruppe 3	63 %		
<b>CDI-Krankheitsverlauf (%) (Tab. 1)</b>			
asymptomatisch oder minimale Manifestation	22 %	2 %	0,003
moderater Verlauf	46 %	52 %	0,503
schwerer Verlauf	27 %	40 %	0,167
letal Verlauf aufgrund einer CDI	8 %	6 %	0,794
CDI-Rezidiv	15 %	6 %	0,153
nicht bestimmbar	5 %	6 %	0,614
<b>CDI-Akquisition nach RKI-Definition [12] (%)</b>			
ambulant	39 %	15 %	0,011
nosokomial	56 %	82 %	0,005
nicht bestimmbar	5 %	3 %	0,913
<b>CDI-Therapie (%)</b>			
Metronidazol	62 %	54 %	0,417
Vancomycin	16 %	18 %	0,824
Kombination Metronidazol/Vancomycin	7 %	10 %	0,618
Eskalationstherapie (Metronidazol $\rightarrow$ Vancomycin)	6 %	12 %	0,231
Absetzen aller Antibiotika, keine CDI-Therapie	6 %	4 %	0,913
nicht bestimmbar	3 %	2 %	0,536
Mittlere Anzahl der während des stat. Aufenthalts an die Mikrobiologie eingesandten Stuhlproben	4,6	4,7	0,473

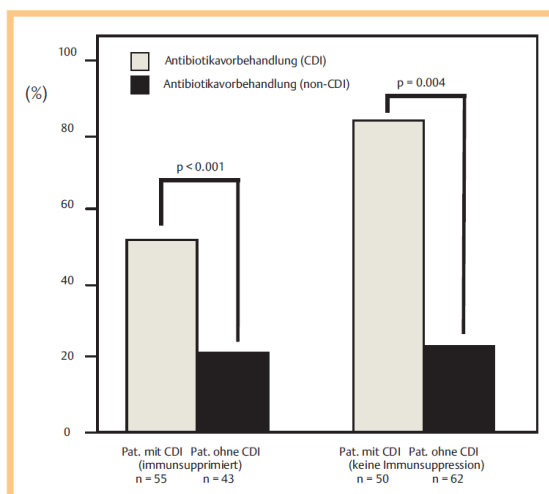


Abb. 1 Antibiotikavorbehandlung im Studienkollektiv.

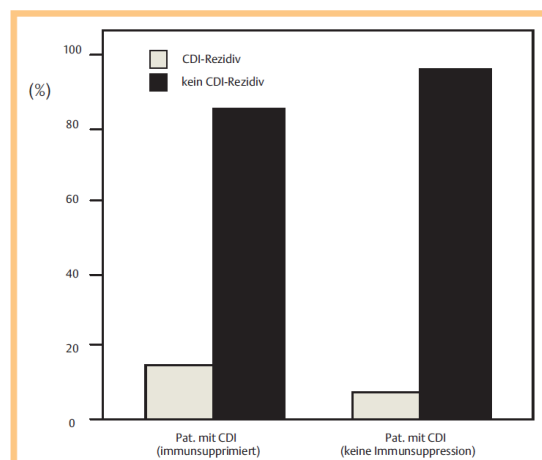


Abb. 3 CDI-Rezidivrate im Studienkollektiv.

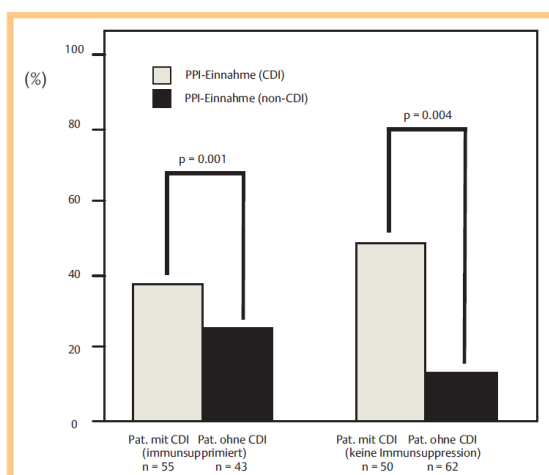


Abb. 2 PPI-Einnahme im Studienkollektiv.

nition [12], Rezidivhäufigkeit, Art der CDI-Therapie sowie Zahl der untersuchten Stuhlproben detailliert dargestellt. Signifikante Unterschiede hinsichtlich der antibiotischen Vorbehandlung (Abb. 1) und der Vorbehandlung mit PPI (Abb. 2) wurden für alle Gruppen separat grafisch dargestellt, ebenso Unterschiede hinsichtlich der Rezidivhäufigkeit (Abb. 3). Als Rezidiv wurde dabei eine erneute CDI > 14 Tage nach Abschluss der Clostridium-difficile-spezifischen stationären Therapie gewertet. Der Altersunterschied zwischen immunkompetenten und immunsupprimierten Patienten war signifikant ( $p=0,002$ ). In der Altersklassenanalyse der Stichprobe nach American Geriatric Society [30] zeigte sich jedoch kein signifikanter Einfluss auf die untersuchten Parameter.

#### Hauptbehandlungsdiagnosen nach ICD-10

Auch mehreren immunkompetenten Patienten wurde laut Arztbriefschreibung nach ICD-10 eine hämato-onkologische Haupt-

diagnose (10%) bzw. die Hauptdiagnose eines soliden Tumors (10%) zugewiesen (Tab. 3). Bei den Patienten dieser Gruppe lag jedoch eine stabile hämato-onkologische bzw. onkologische Remission vor ohne aktuelle Immunsuppression oder zytostatische Therapie.

#### Antibiotische Vorbehandlung

Bei den an einer CDI erkrankten Patienten lag der Anteil der antibiotisch Vorbehandelten erheblich höher als bei den nicht an einer CDI Erkrankten. In der Gruppe der Immunkompetenten waren es 84 vs. 23% ( $p=0,004$ ), bei den Immunsupprimierten 53 vs. 21% ( $p<0,001$ ) (Abb. 1).

Die meisten Patienten wurden mit Fluorchinolonen der Gruppen 2–4 vorbehandelt (CDI-Gruppe 50% vs. non-CDI-Gruppe 57%), gefolgt von Cephalosporinen der zweiten und dritten Generation (CDI-Gruppe 15% vs. non-CDI-Gruppe 17%). Bei den an einer CDI erkrankten Patienten fand sich signifikant häufiger eine antibiotische Kombinationstherapie. Bei den Immunkompetenten waren es 14 vs. 3% ( $p=0,003$ ), bei den immunsupprimierten Patienten 7 vs. 0% ( $p=0,009$ ).

#### Vorbehandlung mit PPI

In der gesamten Studienpopulation fand sich bei 31% eine PPI-Vorbehandlung. Die an einer CDI erkrankten Patienten wiesen signifikant häufiger eine Vorbehandlung mit PPI auf: Bei den immunkompetenten Patienten war der Unterschied mit 46% (CDI-Gruppe) vs. 11% (non-CDI-Gruppe) besonders groß ( $p=0,001$ ), bei den Immunsupprimierten mit 38% (CDI-Gruppe) vs. 25% (non-CDI-Gruppe) etwas geringer ( $p=0,001$ ) (Abb. 2).

#### Medikamentöse Immunsuppression

Im Kollektiv der immunsupprimierten Patienten dominierte die Einnahme von Azathioprin (19%), gefolgt von Methotrexat und Ciclosporin A (jeweils 13%) und Biologika wie Infliximab (9%). 18% der Patienten wurden mit Zytostatika behandelt, 9% mit Glukokortikoiden oberhalb der Cushing-Schwellendosis von tgl.  $\geq 7,5$  mg Prednisolonäquivalent und 19% mit steroidhaltigen immunsuppressiven Kombinationstherapien. Eine medikamentöse Immunsuppression mit diesen Substanzen erfolgte hauptsächlich zur Prophylaxe einer Graft-versus-Host-Erkrankung (GvHD)



**Tab. 4** Multivariate Analyse von Risikofaktoren für das Erleiden einer CDI.

Variable	OR (95%-Konfidenzintervall)	p-Wert
Antibiotika-Therapie	10,15 (5,04 – 20,46)	< 0,001
PPI-Therapie	2,93 (1,43 – 5,98)	0,003
Immunsuppression	2,75 (1,36 – 5,54)	0,005
Alter	2,83	0,093
Geschlecht	0,83	0,361
Grad der Immunsuppression	0,003	0,959

nach allogener Stammzelltransplantation. Weitere Einsatzgebiete waren Autoimmunerkrankungen und Immunsuppression nach Nierentransplantation. Die erhobenen Absolutzahlen waren jeweils zu klein für eine aussagekräftige statistische Auswertung. Die immunsuppressive Therapie wurde bei Patienten mit symptomatischer CDI nicht einheitlich pausiert, jedoch die Gabe von Biologika bzw. die Applikation zytostatischer Chemotherapien CDI-bedingt verschoben. Die entsprechenden Zeitangaben wurden nicht systematisch erfasst, sodass keine statistisch aussagekräftigen Subgruppenvergleiche möglich sind.

#### Korrelation zwischen Krankheitsdauer und Dauer der CDI-Behandlung

Die dokumentierte Krankheitsdauer (symptomatische Diarrhö) lag bei der am häufigsten eingesetzten Metronidazol-Therapie in 64 % der Fälle bei 1 – 2 Wochen, in 26 % der Fälle < 1 Woche und in 10 % > 2 Wochen. Erfolgte primär die alleinige orale Gabe von Vancomycin, war die Krankheitsdauer insgesamt kürzer. Patienten, die sequenziell erst Metronidazol und dann Vancomycin erhielten, wiesen keine verkürzten Krankheitsverläufe auf. Diese Daten wurden rein deskriptiv erhoben, da die einzelnen Untergruppen zu klein sind, um die statistischen Testvoraussetzungen zu erfüllen.

#### Multivariate Analyse bezüglich der Risikofaktoren für eine CDI

Mittels binärer logistischer Regression wurde ein Einfluss für das Erleiden einer CDI für folgende Parameter nachgewiesen (► **Tab. 4**): Vorangegangene Antibiotikatherapie (OR = 10,15; 95 % Konfidenzintervall 5,04 – 20,46), Immunsuppression (OR = 2,75; 95 % Konfidenzintervall 1,36 – 5,54) und PPI-Einnahme (OR = 2,93; 95 % Konfidenzintervall 1,43 – 5,98). Es bestand kein Einfluss von Alter, Geschlecht und Grad der Immunsuppression. Eine Kolinearität der Risikofaktoren ist dabei anzunehmen und die Untersuchung der Subgruppen zeigte, dass das Vorliegen einer Immunsuppression in der Gruppe der antibiotisch vorbehandelten Patienten eine größere Rolle spielt als in der Gruppe der nicht mit Antibiotika Vorbehandelten.

#### Diskussion

*Clostridium difficile* ist der häufigste Erreger der nosokomialen Diarrhö [6]. Seit der Erstbeschreibung der durch *Clostridium difficile* ausgelösten pseudomembranösen Kolitis im Jahr 1978 [2, 3] wurde eine Reihe von Risikofaktoren für das Erleiden einer CDI identifiziert, deren wichtigster die Einnahme von Antibiotika (insbesondere von Substanzen mit Wirksamkeit gegen Anaerobier) ist, gefolgt von Alter und Liegedauer im Krankenhaus [6, 7, 11, 12]. Als bislang vermutlich unterschätzter und nur unvollständig charakterisierter Risikofaktor ist neben der Einnahme

von PPI das Vorliegen einer Immunsuppression, insbesondere ausgelöst durch Zytostatika, zu nennen [19, 20, 26, 31].

Die von uns vorgelegte, retrospektive kontrollierte Beobachtungsstudie bestätigt die Einnahme von Antibiotika als Hauptrisikofaktor (OR = 10,15), wobei sich sowohl in der Gruppe der immunsupprimierten Patienten mit CDI (14 vs. 3 %, p = 0,003) wie in der Gruppe der Immunkompetenten (7 vs. 0 %, p = 0,009) im Vergleich zur Kontrollgruppe signifikant häufiger eine antibiotische Kombinationstherapie fand, sodass das Risiko einer besonders „breit“ wirksamen antibiotischen Kombination insbesondere von Betalaktam-Antibiotika mit Fluorchinolonen hinsichtlich des Auftretens einer CDI möglicherweise unterschätzt wird. Interessanterweise war eine antibiotische Vorbehandlung bei immunsupprimierten Patienten mit CDI im von uns untersuchten Kollektiv signifikant seltener vorhanden als in der Kontrollgruppe der nicht immunsupprimierten Patienten.

Unsere Daten decken sich auch mit den Ergebnissen mehrerer epidemiologischer Studien, die deutlich ansteigende Raten von CDI bei Patienten mit einem hohen Grad an Immunschwäche bzw. medikamentöser Immunsuppression zeigen, und identifiziert eine Immunsuppression als unabhängigen Risikofaktor. Eine CDI ist bei diesen Patienten tendenziell mit einem komplizierteren Krankheitsverlauf, einem schlechteren klinischen Outcome und einer deutlich höheren Rezidivrate assoziiert [19, 20, 24 – 26, 30]. Die Rate an CDI ist besonders hoch bei pädiatrischen Nieren- und Nieren-Pankreas-Transplantatempfängern [22, 26, 27]. Fulminante CDI wurden auch bei Patienten nach Lungentransplantation beschrieben, die stark immunsupprimiert waren und wiederholt längere Therapiezyklen mit Breitbandantibiotika wegen Infektionen der Transplantatlunge erhalten hatten [26, 28]. Zytostatika wie Adriamycin, Cyclophosphamid, Methotrexat und 5-Fluorouracil besitzen ebenfalls großes Potenzial, eine CDI auszulösen [19 – 21, 26]. Die genaue Inzidenz von CDI unter zytostatischer Chemotherapie wird vermutlich unterbewertet, da klinische Beschwerden maskiert sein können und Zytostatika fast immer parallel mit Antibiotika verabreicht werden, insbesondere bei neutropenischen Patienten [16, 19 – 21, 26]. Als zusätzlichen Risikofaktor weisen gerade hämato-onkologische Patienten einen längeren Krankenhausaufenthalt auf, der allgemein das CDI-Risiko erhöht [19 – 21, 26]. Weiter ist bekannt, dass das Ausmaß und die Dauer der Neutropenie grundsätzlich als am besten charakterisierter Risikofaktor für das Erleiden einer Infektionskrankheit unter Immunsuppression anzusehen sind [15, 16, 25, 26].

Das von uns untersuchte Patientenkollektiv enthielt nur wenige Transplantatempfänger solider Organe und wies vor allem Patienten mit mittlerem Neutropenierisiko auf. Es dominierte die Einnahme von Azathioprin (19 %), gefolgt von Methotrexat und Ciclosporin A (13 %) und Biologika wie Infliximab; nur 18 % der Patienten wurden mit Zytostatika behandelt und 9 % mit Glukokortikoiden oberhalb der Cushing-Schwellendosis von tgl.  $\geq 7,5$  mg Prednisolonäquivalent. Insofern überrascht das Ausbleiben einer Häufung schwerer und letaler CDI-Verläufe in diesem Kollektiv im Vergleich zu den Literaturdaten nicht. Dass in der Gruppe der immunsupprimierten Patienten weniger schwere Verläufe (27 vs. 40 %, p = 0,167) notiert wurden, ist möglicherweise auch dem Altersunterschied in beiden Gruppen von im Mittel ca. 10 Jahren geschuldet. Dieser war bei der retrospektiven Datenanalyse jedoch unvermeidlich, da die immunsupprimierten Patienten der hämato-onkologischen Station generell deutlich jünger waren als die allgemein-internistischen Patienten der Normalstation.

Anders als die bereits genannten Arbeiten weisen unsere Ergebnisse bei Untersuchung eines gemischten Kollektivs immunsup-

primierter Patienten vor allem auf eine signifikante Erhöhung des Kolonisationsrisikos hin, weniger auf schwere Erkrankungsverläufe. Die klinischen Implikationen dieser Beobachtung liegen unseres Erachtens vor allem in der Notwendigkeit eines sorgfältigen mikrobiologischen Screenings hinsichtlich toxinbildender *Clostridium-difficile*-Stämme (mittels kombinierten GDH-Antigen- und Toxinnachweises) bei der stationären Behandlung entsprechender Patientengruppen sowie konsequent umgesetzten Hygienemaßnahmen, um das nosokomiale Transmissionsrisiko zu minimieren. Die von uns nachgewiesene Erhöhung des Rezidivrisikos für CDI unter immunsuppressiver Therapie lag – wahrscheinlich wegen der geringen Fallzahl – nur im statistischen Trend, während andere Studien dafür Signifikanz zeigen konnten [13]. Die statistisch signifikante Erhöhung des CDI-Risikos unter laufender PPI-Therapie (OR=2,93) – vermutlich bedingt durch die aufgehobene Säureschutzbarriere gegenüber vegetativen Formen von *Clostridium difficile* bei angehobenem gastralem pH-Wert – deckt sich exakt mit den dazu verfügbaren Literaturdaten [31].

Die genauen immunologischen Mechanismen, die für eine erhöhte Anfälligkeit für das Erleiden einer CDI verantwortlich gemacht werden können, sind bislang unklar. Immunsuppressiva wie Ciclosporin A, Azathioprin und Mycophenolat-Mofetil (MMF) modulieren zelluläre immunologische Signalwege, die durch *Clostridium-difficile*-Toxin A ausgelöst werden. Über entsprechende Veränderungen der Signalwege bei Toxin B ist bislang kaum etwas bekannt [25]. Andere Berichte weisen auf ein hohes CDI-Risiko unter Verwendung des potenten Calcineurininhibitors Tacrolimus hin [22]. Die Therapie mit Glukokortikoiden über der Cushingschwelle (beim Erwachsenen  $\geq 7,5$  mg Prednison-Äquivalent pro Tag, bei Kindern mehr als 0,2 mg/kg/Tag über mehr als 14 Tage) gilt als wichtiger zusätzlicher Risikofaktor für einen schweren Krankheitsverlauf und erhöhte Letalität einer CDI [25]. Die meisten Autoren vermuten daher, dass v. a. die eingeschränkte adaptive Immunantwort im Rahmen der Immunsuppression zu einer Störung der mikrobiellen Homöostase im Darm führt und somit die Vermehrung von toxinbildenden *Clostridium-difficile*-Stämmen begünstigt [26].

Insgesamt muss noch immer ein Mangel an Daten über genaue Effekte einer Immunsuppression hinsichtlich der Pathogenese von CDI konstatiert werden, sodass entsprechende weiterführenden Studien wünschenswert sind.

## Schlussfolgerungen für Klinik und Praxis

Die vorliegende Studie zeigt, dass das Vorliegen einer Immunsuppression einen unabhängigen Risikofaktor für die Kolonisation und Infektion mit *Clostridium difficile* darstellt. Darüber hinaus wird die Einnahme von PPI als Risikofaktor bestätigt. Auf den Schweregrad der Erkrankung scheint dies im von uns untersuchten Patientenkollektiv keinen wesentlichen Einfluss zu haben, wohl aber auf das Kolonisationsrisiko und die Häufigkeit von Rezidiven. Die klinischen Implikationen dieser Beobachtung liegen unseres Erachtens v. a. in der Notwendigkeit eines sorgfältigen mikrobiologischen Screenings hinsichtlich toxinbildender *Clostridium-difficile*-Stämme bei der stationären Behandlung entsprechender Patientengruppen sowie konsequent umgesetzten Hygienemaßnahmen, um das nosokomiale Transmissionsrisiko zu minimieren.

## Klinische Kernaussagen

1. Die Einnahme von Antibiotika (insbesondere von Substanzen mit Wirksamkeit gegen Anaerobier) ist der Hauptrisikofaktor für das Erleiden einer symptomatischen CDI (OR=10,15). Möglicherweise erhöht sich dieses Risiko durch bestimmte Antibiotika-Kombinationstherapien mit besonders „breitem“ Wirkspektrum (insbesondere der Kombination von Betalaktam-Antibiotika mit Fluorchinolonen).
2. Ein zunehmender Anteil der registrierten CDI entwickelt sich insbesondere bei immunsupprimierten Patienten ohne vorangegangene Antibiotikagabe. Die genauen Gründe hierfür sind noch unklar, jedoch scheint nach aktuellen Literaturangaben [6] die geänderte Virulenz „neuer“ *Clostridium-difficile*-Stämme eine wichtige Rolle zu spielen.
3. Das Vorliegen einer Immunsuppression ist ein unabhängiger Risikofaktor für die Kolonisation und Infektion mit toxinbildenden *Clostridium-difficile*-Stämmen (OR=2,75) und stellt somit eine besondere Herausforderung für die mikrobiologische Surveillance und das Hygienemanagement dieser Patienten dar.
4. Auf den Schweregrad der Erkrankung scheint das Vorliegen einer Immunsuppression im von uns untersuchten Patientenkollektiv keinen wesentlichen Einfluss zu haben, wohl aber hinsichtlich einer Erhöhung des Kolonisationsrisikos und des Auftretens von Rezidiven.
5. Unter laufender Therapie mit Protonenpumpeninhibitoren (PPI) erhöht sich das CDI-Risiko statistisch signifikant (OR=2,93). Eine kritische Prüfung der PPI-Indikation ist daher für alle Patientengruppen zu fordern.

## Anmerkung

Teile der vorliegenden Arbeit wurden bereits im September 2011 mit dem Postertitel „Immunosuppressive treatment as a risk factor for the occurrence of *Clostridium difficile*-associated colitis“ auf der 51. Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (ICAAC) in Chicago präsentiert (Abstract Band, Poster K193) sowie im April 2012 mit dem Postertitel „Immunosuppressive Behandlung als Risikofaktor für das Auftreten einer *Clostridium difficile*-assoziierten Darmerkrankung“ auf der 118. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Innere Medizin (DGIM) in Wiesbaden (Abstract Band, Poster PS230) vorgestellt.

## Institute

- <sup>1</sup> Klinik für Innere Medizin I, Universitätsklinikum Halle, Halle (Saale)
- <sup>2</sup> Institut für Medizinische Mikrobiologie, Universitätsklinikum Halle, Halle (Saale)
- <sup>3</sup> Institut für Hygiene, Universitätsklinikum Halle, Halle (Saale)
- <sup>4</sup> Department für Innere Medizin, Neurologie und Dermatologie, Klinik für Gastroenterologie und Rheumatologie, Universitätsklinikum Leipzig AöR, Leipzig
- <sup>5</sup> Klinik für Innere Medizin I, Universitätsklinikum Ulm

## Literatur

- 1 Hall IC, O'Toole E. Intestinal flora in newborn infants with description of a new pathogenic anaerobe. *Am J Dis Child* 1935; 49: 390–402
- 2 Bartlett JG, Chang TW, Gurwith M et al. Antibiotic-associated pseudomembranous colitis due to toxin-producing clostridia. *N Engl J Med* 1978; 298: 531–534
- 3 Larson HE, Price AB, Honour P et al. Clostridium difficile and the etiology of pseudomembranous colitis. *Lancet* 1978; 1: 1063–1066
- 4 Kyne L, Hamel MB, Polavaram R et al. Health care costs and mortality associated with nosocomial diarrhea due to Clostridium difficile. *Clin Infect Dis* 2002; 34: 346–353
- 5 Vonberg RP, Reichardt C, Behnke M et al. Costs of nosocomial Clostridium difficile-associated diarrhoea. *J Hosp Infection* 2008; 70: 15–20
- 6 Bauer MP, Notermans DW, van Benthem BH et al. Clostridium difficile infection in Europe: a hospital-based survey. *Lancet* 2011; 377: 63–73
- 7 Grünwald T, Kist M, Mutters R et al. Clostridium difficile-Infektion. *Dtsch Med Wochenschr* 2010; 135: 699–703
- 8 Reichardt C, Chaberny IF, Kola A et al. Dramatischer Anstieg von Clostridium-difficile-assoziiierter Diarrhö in Deutschland. *Dtsch Med Wochenschr* 2007; 132: 223–228
- 9 Burckhardt F, Friedrich A, Beier D et al. Clostridium difficile surveillance trends, Saxony, Germany. *Emerg Infect Dis* 2008; 14: 691–692
- 10 Ackermann G. Clostridium difficile – Aktueller Stand. *Mikrobiologie* 2004; 14: 123–129
- 11 Raveh D, Rabinowitz B, Breuer GS et al. Risk factors for Clostridium difficile toxin-positive nosocomial diarrhoea. *Int J Antimicrob Agents* 2006; 28: 231–237
- 12 Robert Koch-Institut. Ratgeber Infektionskrankheiten – Merkblätter für Ärzte: Clostridium difficile. *Epidemiol Bull* 2009; 24: 233–239
- 13 Johnson S. Recurrent Clostridium difficile infection: a review of risk factors, treatments, and outcomes. *J Infect* 2009; 58: 403–410
- 14 Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention beim Robert Koch-Institut (RKI). Anforderungen an die Hygiene bei der medizinischen Versorgung von immunsupprimierten Patienten – Empfehlung der Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention beim Robert Koch-Institut (RKI). *Bundesgesundheitsbl* 2010; 53: 357–388
- 15 Bodey G, Buckley M, Sathe Y et al. Quantitative relationships between circulating leukocytes and infection in patients with acute leukemia. *Ann Intern Med* 1966; 64: 328–340
- 16 Crawford J, Dale DC, Lyman GH. Chemotherapy-induced neutropenia: risks, consequences, and new directions for its management. *Cancer* 2004; 100: 228–237
- 17 Morteau O et al. Genetic deficiency in the chemokine receptor CCR1 protects against acute Clostridium difficile toxin A enteritis in mice. *Gastroenterology* 2002; 122: 725–733
- 18 Paredes-Sabja D, Sarker ME. Adherence of Clostridium difficile spores to Caco-2 cells in culture. *J Med Microbiol* 2012; 61: 1208–1218
- 19 Anand A, Glatt AE. Clostridium difficile infection associated with anti-neoplastic chemotherapy: a review. *Clin Infect Dis* 1993; 17: 109–113
- 20 Cudmore MA, Silva JJr, Fekety R et al. Clostridium difficile colitis associated with cancer chemotherapy. *Arch Intern Med* 1982; 142: 333–335
- 21 Blot E, Escande MC, Besson D et al. Outbreak of Clostridium difficile-related diarrhoea in an adult oncology unit: risk factors and microbiological characteristics. *J Hosp Infect* 2003; 53: 187–192
- 22 Sharma AK, Holder FE. Clostridium difficile diarrhea after use of tacrolimus following renal transplantation. *Clin Infect Dis* 1998; 27: 1540–1541
- 23 Rubin MS, Bodenstein LE, Kent KC. Severe Clostridium difficile colitis. *Dis Colon Rectum* 1995; 38: 350–354
- 24 Frost F, Craun GF, Calderon RL. Increasing hospitalization and death possibly due to Clostridium difficile diarrheal disease. *Emerg Infect Dis* 1998; 4: 619–625
- 25 Das R, Feuerstadt P, Brandt LJ. Glucocorticoids are associated with increased risk of short-term mortality in hospitalized patients with Clostridium difficile-associated disease. *Am J Gastroenterol* 2010; 105: 2040–2049
- 26 Collini PJ, Bauer M, Kuijper E et al. Clostridium difficile infection in HIV-seropositive individuals and transplant recipients. *J Infect* 2012; 64: 131–147
- 27 West M, Pirenne J, Chavers B et al. Clostridium difficile colitis after kidney and kidney-pancreas transplantation. *Clin Transplant* 1999; 13: 318–323
- 28 Dallal RM, Harbrecht BG, Boujoukas AJ et al. Fulminant Clostridium difficile: an underappreciated and increasing cause of death and complications. *Ann Surg* 2002; 235: 363–372
- 29 Gavazzi G, Mallaret MR, Couturier P et al. Differences Between Young-Old, Old And Old-Old Patients. *Journal of the American Geriatric Society* 2002; 50: 1667–1673
- 30 Apostolopoulou E, Raftopoulos V, Terzis K et al. Infection Probability Score: a predictor of Clostridium difficile-associated disease onset in patients with haematological malignancy. *Eur J Oncol Nurs* 2011; 15: 404–409
- 31 Dial S, Delaney JA, Barkun AN et al. Use of gastric acid-suppressive agents and the risk of community-acquired Clostridium difficile-associated disease. *JAMA* 2005; 294: 2989–2995
- 32 DuPont HL. The search for effective treatment of Clostridium difficile infection. *N Engl J Med* 2011; 364: 473–475
- 33 Lo VA, Zacur GM. Clostridium difficile infection: an update on epidemiology, risk factors, and therapeutic options. *Curr Opin Gastroenterol* 2012; 28: 1–9



### **3 THERAPIEMÖGLICHKEITEN**

#### **3.1 Systemische antibiotische Therapie von Infektionen durch KPC-KP**

Aus den bislang bekannt gewordenen KPC-Ausbrüchen lässt sich ableiten, dass mindestens 60% der Patienten von einer klinisch in der Regel inapparenten Besiedelung mit KPC-KP betroffen sind und bei bis zu 40% behandlungsbedürftige Infektionen auftreten (v.a. Sepsis, Pneumonien, Wundinfektionen, Harnwegsinfektionen) [12,25]. Insbesondere bei immunsupprimierten Patienten ist von einer hohen Progressionsrate der Besiedelung zur Infektion auszugehen.

Die fehlende Wirksamkeit von Carbapenem-Antibiotika (Imipenem, Meropenem, Ertapenem, Doripenem) zeigt in zahlreichen Studien eine signifikante Korrelation mit einer Übersterblichkeit [12,25,68,69]. Diese liegt bei ca. 40% in Ausbruchskollektiven und kann in bestimmten Risikogruppen wie Lebertransplantatempfängern oder allogenen Stammzelltransplantierten trotz adäquater antibiotischer Therapie auf bis zu 80% ansteigen [15,61,68].

Therapeutisch zum Einsatz kommen in erster Linie antibiotische Kombinationstherapien unter Verwendung von Colistin (ein Polymyxin), Tigecyclin (ein Glycylcyclin) und Gentamicin (ein Aminoglykosid). Dabei sind nach klinischen Beobachtungsstudien hohe therapeutische Dosierungen erforderlich, die teilweise über den empfohlenen zugelassenen Dosierungen liegen [14,15,69]. Für Tigecyclin ist eine Dosierung von mindestens 2 x 100 mg i.v. zu fordern, für Colistin 2 x 4,5 Mio. IE oder 3 x 3 Mio. IE i.v. (mit vorausgehender „loading dose“ von 9-12 Mio. IE i.v.) und für Gentamicin 1 x 5-7 mg/kg KG i.v. als Einmaldosis [25]. In mehreren Studien konnte der Überlegenheitsnachweis von Kombinationstherapien erbracht werden, wobei eine hochdosierte Carbapenem-Gabe bei Isolaten mit einer entsprechenden minimale Hemmkonzentration (MHK) von  $\leq 4$  mg/l Vorteile zeigte [70-74].

Die im Institut für Medizinische Mikrobiologie und Infektionsepidemiologie des Universitätsklinikums Leipzig unter Berücksichtigung der aktuellen EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing, [www.eucast.org](http://www.eucast.org)) Grenzwerte [75] durchgeführten Antibiotikaresistenztests von KPC-2-KP-Ausbruchsisolaten der Jahre 2010 bis 2013 zeigten sensible oder in Einzelfällen nur intermediäre Ergebnisse für Tigecyclin (MHKs: 0,5-2 mg/l), Gentamicin (MHKs: 2-4 mg/l) und Colistin (MHKs: 0,25-2 mg/l) [25,69]. Ab Juni 2012 traten am Leipziger Universitätsklinikum auch einzelne KPC-2-KP Isolate mit Colistin-Resistenz (MHK  $> 2$  mg/l) und Gentamicin-Resistenz (MHK  $> 4$  mg/l) auf [25,69]. Die Therapie von KPC-2-KP-Infektionen erfolgte mit Colistin (als Colistin-Methansulfonat, 2-3 Mio. IE i.v. alle 8 h, „loading dose“ von 6-9 Mio IE i.v.), Tigecyclin (50-100 mg i.v. alle 12 h)

und/oder Gentamicin (5-7 mg/kg KG i.v. alle 24 h) [15,25,69]. Dabei wurde in der Mehrzahl der behandelten Fälle (84%) eine Colistin/Tigecyclin-Kombinationstherapie angewandt, oftmals unter zusätzlichem Therapieeinschluss von Gentamicin.

In der initialen Leipziger „KPC-Lernphase“ im Jahr 2010, als dieser Erregertyp noch „Neuland“ für die behandelnden Ärzte war, wurden Colistin und Tigecyclin leider oftmals nicht mit ausreichend hoher Dosis gegeben, so dass hier möglicherweise ein Einfluss auf die Letalität besteht [25,69]. Eine Kombinationstherapie mit Carbapenemen (prolongierte Hochdosis-Meropenem-Gabe) wurde in mehreren Fällen diskutiert, aber unter Berücksichtigung der hohen MHK-Werte für Meropenem und Imipenem ( $\geq 16$  mg/l in allen KPC-2-KP-Isolaten; der EUCAST-Grenzwert für Resistenz liegt bei  $>8$  mg/l) für nicht sinnvoll erachtet [15,25,69].

### **3.2 Spontanverlauf und gezielte Eradikationsbehandlung bei intestinaler Besiedelung mit KPC-KP**

Eine spontane intestinale Dekolonisation von KPC-2-KP nach Entlassung aus der stationären Krankenhausbehandlung konnte durch eigene Untersuchungen am Universitätsklinikum Leipzig bei 31% der betroffenen Patienten nach 1 Monat, bei 41% nach 3 Monaten und bei 65% nach 6 Monaten nachgewiesen werden. Die Details werden in folgender Publikation genauer dargestellt [69]:

*Lübbert C, Lippmann N, Busch T, Kaisers UX, Ducomble T, Eckmanns T, Rodloff AC. Long-term carriage of Klebsiella pneumoniae carbapenemase-2-producing K. pneumoniae after a large single-center outbreak in Germany. American Journal of Infection Control 2014; 42 (4): 376-80*



Contents lists available at ScienceDirect

# American Journal of Infection Control

journal homepage: [www.ajicjournal.org](http://www.ajicjournal.org)



## Major article

### Long-term carriage of *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase–2-producing *K pneumoniae* after a large single-center outbreak in Germany

Christoph Lübbert MD, DTM&H<sup>a,\*</sup>, Norman Lippmann MD<sup>b,c</sup>, Thilo Busch PhD<sup>d</sup>, Udo X. Kaisers MD, PhD<sup>d</sup>, Tanja Ducomble MD<sup>e</sup>, Tim Eckmanns MD<sup>e</sup>, Arne C. Rodloff MD, PhD<sup>b,c</sup>

<sup>a</sup> Division of Infectious Diseases and Tropical Medicine, Department of Gastroenterology and Rheumatology, Leipzig University Hospital, Leipzig, Germany

<sup>b</sup> Institute for Medical Microbiology and Epidemiology of Infectious Diseases, Leipzig University Hospital, Leipzig, Germany

<sup>c</sup> Hospital Hygiene Staff Unit, Leipzig University Hospital, Leipzig, Germany

<sup>d</sup> Department of Anesthesiology and Intensive Care Medicine, Leipzig University Hospital, Leipzig, Germany

<sup>e</sup> Department for Infectious Disease Epidemiology, Robert Koch Institute, Berlin, Germany

#### Key Words:

KPC  
Intestinal colonization  
Long-term carriage  
Selection pressure  
Immunosuppression

**Background:** The natural progress of intestinal colonization with *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase–2-producing *K pneumoniae* (KPC–2-KP) is almost unknown.

**Methods:** After a large, single-center outbreak of KPC–2-KP, we analyzed carrier prevalence through retrospective and prospective investigation of intestinal KPC–2-KP carriage 1 month, 3 months, 6 months, 1 year, and 2 years after acquisition, defined as the earliest date of KPC–2-KP detection. Rectal swabs or stool samples were collected at baseline and at each visit and submitted for both culture and KPC-specific polymerase chain reaction. Resolution of intestinal KPC–2-KP carriage was defined as a minimum of 3 consecutive negative polymerase chain reaction test results separated by at least 48 hours.

**Results:** In patients available for long-term evaluation 26 out of 84 patients (31%) tested negative for KPC–2-KP after 1 month, 14 out of 34 (41%) after 3 months, 17 out of 26 (65%) after 6 months, 14 out of 19 (74%) after 1 year, and 5 out of 6 (83%) after 2 years. Decolonization of KPC–2-KP was hampered in patients with prolonged or repeated hospitalization ( $P = .044$ –.140, depending on the time interval). Two patients retested positive for KPC–2-KP after they had previously shown 3 consecutive negative tests. The longest positive KPC–2-KP carrier status so far was observed after nearly 40 months (1,191 days).

**Conclusions:** The majority of patients experienced spontaneous decolonization within 6 months after acquisition, mainly after discharge from the hospital. However, long-term carriage of >3 years is possible. Appropriate infection control measures must be taken when these patients are readmitted to health care facilities. A series of at least 4 consecutive negative rectal swabs or stool samples separated by sufficient time intervals appears necessary before the declaration of successful KPC–2-KP decolonization is made.

Copyright © 2014 by the Association for Professionals in Infection Control and Epidemiology, Inc. Published by Elsevier Inc. All rights reserved.

*Klebsiella pneumoniae* (KP) is a major cause of nosocomial infections, primarily among debilitated patients.<sup>1,2</sup> The emergence of strains resistant to carbapenems has left only limited treatment options; that is, tigecycline, colistin, and aminoglycosides. KP carbapenemases (KPCs) have rapidly spread since 1996.<sup>1,2</sup> Outbreaks

in Europe are mainly associated with the *bla*<sub>KPC-2</sub> gene and sequence type ST258.<sup>2</sup>

From July 2010–April 2013, the Leipzig University Hospital, a 1,300-bed referral center, experienced the largest outbreak due to a KPC–2-producing KP (KPC–2-KP) strain, ST258, observed in Germany to date.<sup>2–4</sup> The outbreak occurred subsequent to the transfer of a single patient from a hospital in Rhodes, Greece, where KPC-producing pathogens are endemic.<sup>2,5</sup> A total of 103 patients (57 males, 46 females; median age 62 years; range, 21–85 years) became either colonized (60 out of 103; 58%) or infected (43 out of

\* Address correspondence to Christoph Lübbert, MD, DTM&H, Division of Infectious Diseases and Tropical Medicine, Department of Gastroenterology and Rheumatology, Leipzig University Hospital, Liebigstr 20, D-04103 Leipzig, Germany.

E-mail address: [christoph.luebbert@medizin.uni-leipzig.de](mailto:christoph.luebbert@medizin.uni-leipzig.de) (C. Lübbert).

Conflicts of interest: None to report.

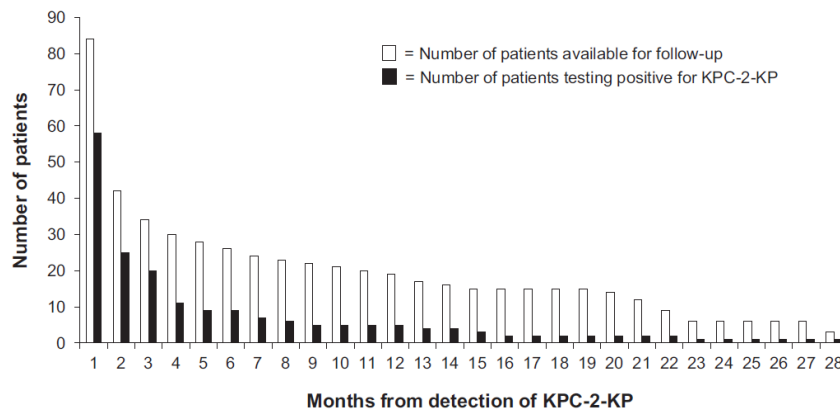


Fig 1. Timeline of intestinal *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase-2-producing *K pneumoniae* (KPC-2-KP) carriage in patients available for long-term follow-up.

103; 42%),<sup>4,6</sup> employing the Centers for Disease Control and Prevention definitions of nosocomial infections.<sup>7,8</sup> Successful containment of the outbreak, defined by the absence of new KPC-positive cases for at least 2 months in the presence of systematic screening measures, was related to the implementation of an efficient infection control program. This included strict barrier measures and improved hand hygiene, refined use of broad-spectrum antibiotics, especially carbapenems (from January 2011 onward), systematic polymerase chain reaction (PCR)-based screening for carbapenem-resistant Enterobacteriaceae (CRE) on admission (established in May 2012), repeated CRE screening during hospitalization (established in June 2012), as well as strict cohorting of KPC-positive patients and separation of contacts (established in July 2012).<sup>4,9</sup> The last case of the outbreak was detected in April 2013 resulting in a total of 103 KPC-2-KP positive patients.

Prolonged person-to-person transmission was identified as the most likely way of spread, possibly with the contribution of undetected KPC-2-KP cases before systematic screening was established (previously described as silent dissemination<sup>10</sup>). There was no evidence that the outbreak was caused by a single point source or that staff members colonized by KPC-2-KP served as an unrecognized reservoir.

In this article we aim to describe the duration of intestinal KPC-2-KP carriage following discharge from our hospital in patients affected by the outbreak, with particular respect to prolonged or repeated hospitalization, immunosuppressive treatment, and re-exposure to antibiotics.

## METHODS

In this carrier prevalence study we included 103 patients with confirmed evidence of KPC-2-KP in rectal swabs and/or stool cultures, blood cultures, urine cultures, bile cultures, tracheal cultures, peritoneal swabs, or wound swabs. Intestinal presence of KPC-2-KP was confirmed by a KPC-specific PCR and/or culture of the organism. Ninety-two cases were confirmed by culture and 11 cases by at least 2 positive KPC-specific PCR results. Pulsed-field gel electrophoresis patterns of all but 2 KPC-2-KP strains isolated during the outbreak were considered to be identical to the initial isolate recovered from the index patient transferred from Greece to our hospital for treatment of nosocomial pneumonia.

For long-term evaluation of KPC-2-KP carriage (Fig 1 and Table 1), we assessed the carrier prevalence rate 1 month, 3 months, 6 months, 1 year, and 2 years after KPC-2-KP acquisition, defined as the earliest date of detection. Hereby, patients were

followed-up by several methods. Following the initial hospitalization, many patients were subsequently readmitted, and a surveillance test (culture and/or KPC-specific PCR) was taken per screening protocol, or KPC-2-KP was isolated from clinical cultures. Such test results were counted as follow-up. Other patients had surveillance or clinical cultures taken as part of follow-up in hospital outpatient clinics or were contacted by the investigators. Thus, rectal swabs or stool samples were collected at baseline and at each visit and submitted for both culture and KPC-specific PCR. Overall, the data of 241 samples were analyzed retrospectively and 307 samples were obtained prospectively. Decolonization of KPC-2-KP from the digestive tract was defined as a minimum of 3 consecutive negative PCR test results separated by at least 48 hours.

Fourteen patients were excluded from the analysis because they had received a short course (7 days) of selective digestive tract decontamination treatment employing colistin and gentamicin.<sup>4,11</sup> Another 3 patients could not be analyzed because access to clinical records partially failed. During the individual 2-year observation period 42 patients died in the hospital. Twenty-five patients were lost to follow-up during the first year, and 19 more were lost to follow-up during the second year. The remaining patients were screened on at least a monthly basis to assess their carrier status.

Clinical and microbiologic data were retrieved using the hospital's patient data management system. Exposure to antibiotics was defined as antibiotic treatment on the day of data collection or within the past 30 days. Patients were counted as outpatients if they were not hospitalized on the day of data collection or within the past 30 days.

Statistical analysis was performed using SPSS version 20.0 for Windows (IBM SPSS Corp, Armonk, NY). Numerical variables are summarized as median and categorical variables are given as frequencies or proportions. For comparison, the categorical data were assessed using Pearson's  $\chi^2$  test or Fisher's exact test. *P* values < .05 were considered statistically significant.

Approval from the University of Leipzig Ethics Committee was obtained before the beginning of the data evaluation.

## RESULTS

From the 103 KPC-2-KP positive patients, 17 were excluded based on the stated criteria. Of the remaining 86 patients, including dropouts because of death or loss to follow-up, the participation rate was 98% (84 out of 86) after 1 month, 40% (34 out of 86) after 3 months, 30% (26 out of 86) after 6 months, 22% (19 out of 86) after 1 year, and 7% (6 out of 86) after 2 years.

**Table 1**

Number and characteristics of patients along the 2 years of follow-up

Follow-up period from initial acquisition of KPC-2-KP	Patients available for follow-up	Patients testing KPC-positive	Patients testing KPC-negative	P
1 month	84 (98)	58 (69)	26 (31)	
Inpatients	74 (88)	54 (93)	20 (77)	.044
Outpatients	8 (10)	2 (4)	6 (23)	
Immunosuppressive treatment	22 (26)	13 (22)	9 (35)	.181
Exposed to antibiotic treatment*	77 (92)	54 (93)	23 (88)	.372
3 months	34 (40)	20 (59)	14 (41)	
Inpatients	18 (53)	11 (55)	7 (50)	.140
Outpatients	16 (47)	9 (45)	7 (50)	
Immunosuppressive treatment	16 (47)	8 (40)	8 (57)	.262
Exposed to antibiotic treatment*	19 (56)	11 (55)	8 (57)	.590
6 months	26 (30)	9 (35)	17 (65)	
Inpatients	9 (35)	5 (56)	4 (23)	.116
Outpatients	17 (65)	4 (44)	13 (77)	
Immunosuppressive treatment	12 (46)	5 (56)	7 (41)	.387
Exposed to antibiotic treatment*	9 (35)	5 (56)	4 (24)	.166
12 months	19 (22)	5 (26)	14 (74)	
Inpatients	6 (32)	3 (60)	3 (21)	NA
Outpatients	13 (68)	2 (40)	11 (79)	
Immunosuppressive treatment	8 (42)	3 (60)	5 (36)	NA
Exposed to antibiotic treatment*	6 (32)	3 (60)	3 (21)	NA
24 months	6 (7)	1 (17)	5 (83)	
Inpatients	1 (17)	1 (100)	0 (0)	NA
Outpatients	5 (83)	0 (0)	5 (100)	
Immunosuppressive treatment	4 (67)	1 (100)	3 (60)	NA
Exposed to antibiotic treatment*	1 (17)	1 (100)	0 (0)	NA

KPC, *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase; KP, *Klebsiella pneumoniae*; NA, not applicable.

NOTE. Values are presented as n (%).

\*Mainly carbapenems or other broad spectrum beta-lactam antibiotics as well as fluoroquinolones.

Seventy-seven patients (90%) received antimicrobial therapy with third-generation cephalosporins, piperacillin-tazobactam, fluoroquinolones, and/or carbapenems during their current hospitalization before KPC-2-KP detection. Carbapenems were given to 38% of patients. Twenty-two patients (26%) received continuous immunosuppressive treatment.

Spontaneous decolonization of KPC-2-KP could be demonstrated in 26 out of 84 patients (31%) after 1 month, in 14 out of 34 patients (41%) after 3 months, and in 17 out of 26 patients (65%) after 6 months (Fig 1 and Table 1). Of the patients available for long-term follow-up of >1 year, 14 out of 19 (74%) tested negative for KPC-2-KP after 1 year and 5 out of 6 (83%) after 2 years. The longest positive KPC-2-KP carrier status so far was observed after nearly 40 months (1,191 days).

We observed 2 patients in our study who retested positive for KPC-2-KP 7 and 12 days, respectively, after they had previously shown 3 consecutive negative tests. Therefore, these patients were not counted as successfully decolonized. One of the 2 patients was only colonized by KPC-2-KP but received repeated antibiotic treatment with meropenem for recurrent urinary tract infections by extended-spectrum beta-lactamase-producing *Klebsiella* spp strains. The other patient suffered from pleural empyema caused by KPC-2-KP pneumonia.

Employing current European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing breakpoints,<sup>12</sup> antimicrobial resistance tests of the KPC-2-KP isolates showed susceptible or intermediate results for tigecycline (minimum inhibitory concentrations [MICs], 0.5–2 mg/L), gentamicin (MICs, 2–4 mg/L), and colistin (MICs, 0.25–2 mg/L). Antimicrobial treatment for KPC-2-KP with tigecycline (given intravenously 50–100 mg every 12 hours), gentamicin (given intravenously 5–7 mg/kg every 24 hours), or colistin methanesulfonate (given intravenously 2–3 million IU every 8 hours) was administered to 32 out of 86 patients (37%), with application of a tigecycline/colistin combination therapy in the majority of cases (84%). Antibiotic regimens were selected primarily on the individual decision of attending physicians. Combination therapy with

carbapenems (ie, prolonged high-dose meropenem administration) was discussed, albeit not considered reasonable taking into account that MICs for meropenem and imipenem were  $\geq 16$  mg/L in all KPC-2-KP isolates.

Only 8 out of 32 patients (25%) who received systemic antibiotics for KPC-2-KP were successfully decolonized, against 23 out of 54 patients (43%) without systemic treatment for KPC-2-KP ( $P = .100$ ). Up to 60% of patients were re-exposed to antibiotics (mainly carbapenems or other broad spectrum beta-lactam antibiotics as well as fluoroquinolones) during follow-up (Table 1). Five out of 9 cases (56%) with KPC-2-KP long-term carriage >6 months were identified as immunosuppressed (compared with 19 out of 77 patients [25%] receiving immunosuppressive treatment in the remaining cohort;  $P = .108$ ), including 2 solid organ transplant recipients. Decolonization of KPC-2-KP was hampered in patients with prolonged or repeated hospitalization ( $P = .044$ –.140, depending on the time interval). We found no statistically significant difference for patients with continuous immunosuppression or re-exposure to antibiotics (Table 1). Owing to the small sample size, a lack of statistical power has to be considered.

The median length of hospital stay was 44 days (range, 2–266 days). The outbreak cohort of 103 KPC-2-KP positive patients could be divided as 52% surgical cases and 48% medical cases. Hospital mortality in all of the KPC-2-KP positive patients was 41% (42 out of 103). In 7 patients death was directly attributable to the KPC-2-KP infection, and in another 11 patients death was most likely attributable to polymicrobial infections, including KPC-2-KP. The mortality rate in patients with KPC-2-KP infection (26 out of 43; 60%) was significantly higher than in patients with KPC-2-KP colonization (16 out of 60; 27%) ( $P < .001$ ). All patients who died had serious underlying diseases. Twelve out of 43 patients (28%) were suffering from malignant solid tumors or hematologic neoplasms. Eleven out of 43 (26%) were solid organ transplant recipients (8 out of 11) or stem cell transplant recipients (3 out of 11).



## DISCUSSION

Until now, very little has been known about the duration of gastrointestinal carriage of KPC-producing KP (KPC-KP) in nonhospitalized patients and specific risk factors for long-term carriage.<sup>13,14</sup>

In our study, the rate of positivity decreased from 69% just 1 month after the initial KPC-2-KP isolation; thus, during or shortly after the patients had been exposed to selection pressure by the hospital environment, to 59% after 3 months and to <35% after 6 months. Accordingly, the colonization seems not to be static but diminishes over time, as also reported by Feldman and others from Israel.<sup>13–15</sup> Their data suggest that patients showing successful decolonization of KPC-KP had a lower mortality rate and were more likely to be discharged to their homes.<sup>13–15</sup>

This is probably a reflection of the fact that patients who survived long enough after the initial KPC-KP acquisition are healthier in general and thus less likely to be exposed to the various risk factors for persistent carriage; for example, low functional status, high number of comorbidities, continuous immunosuppression, and presence of invasive devices.<sup>13,14</sup> In our study, patients with prolonged or repeated hospitalization showed an impaired decolonization rate ( $P = .044$ –.140, depending on the time interval). We found no statistically significant difference for patients with continuous immunosuppressive treatment or re-exposure to antibiotics within the limited sample size (Table 1).

Accurate and reliable determination of resolution of KPC-KP carriage is important for both the individual patient and the medical institution, especially when a policy of carrier cohorting is implemented, as in our hospital. Patients affected by intestinal colonization with KPC-KP need a stringent follow-up with multiple tests (here arbitrarily: a series of 3 consecutive either culture and/or PCR test results)<sup>16</sup> separated by sufficient time intervals before they can be declared negative for KPC-KP carrier status, and re-examination is advisable if re-exposure to broad-spectrum antibiotics, especially carbapenems, occurs.<sup>4,13,14</sup> Taking into account reports of cases being KPC-negative for a period of time and converting again, possibly linked to interrupted excretion of KPC-KP or owing to false-negative results of swabs taken from the perianal region, we also observed 2 patients in our study who retested positive for KPC-2-KP after they had previously shown 3 consecutive negative tests. Hence, we propose a series of at least 4 consecutive negative rectal swabs or stool samples separated by sufficient time intervals (ie,  $\geq 1$  week) with no subsequent positive test before the declaration of successful KPC-KP decolonization is made.<sup>4</sup> This measure was implemented at our hospital during January 2013. So far we have not seen cases that retested positive again after 4 consecutive negative tests.

In this context, we were unable to distinguish between persistence of KPC-2-KP carriage and possible recolonization during hospital stay. In theory, the use of whole-genome sequencing might have allowed us to answer this question. However, owing to the predominantly monoclonal nature of the KPC-2-KP epidemic in our hospital, such a distinction would have been nearly impossible in the vast majority of patients.<sup>13</sup>

Several other limitations have to be considered. Most important, we experienced a high rate of loss to follow-up. Results for resolution of KPC-2-KP carriage might have been influenced by the significant hospital mortality of 41% and the obvious loss of patients available for long-term follow-up. Cointervention with systemic antibiotics also may have affected the clearance of KPC-2-KP, although our findings suggest that the positive influence of systemic antimicrobial therapy on intestinal colonization with KPC-2-KP is rather limited. Because follow-up cultures and PCR test results were evaluated both retrospectively and prospectively, a selection bias

must be taken into account. Whereas multiple hospitalizations in our institution were included in the analysis, we cannot completely rule out that study patients were hospitalized in other acute care facilities between the index culture and the final follow-up.

As in other CRE outbreak situations,<sup>1,2</sup> a high hospital mortality rate of 41% was striking in our study. Because there is currently no evidence that CRE like KPC-2-KP display an increased virulence, an inadequate initial therapy probably influenced the excess mortality. Other contributing factors may have been the lack of susceptibility of the KPC-2-KP outbreak strain against carbapenem treatment (MICs for meropenem and imipenem were  $\geq 16$  mg/L in all KPC-2-KP isolates) as well as underdosing of tigecycline and/or colistin in the initial period of the outbreak.

## CONCLUSIONS

We conclude that the majority of patients colonized by KPC-2-KP experience spontaneous decolonization within 6 months after acquisition, mainly after discharge from a hospital. However, long-term carriage of  $>3$  years is possible. Decolonization of KPC-2-KP is impaired in patients with prolonged or repeated hospitalization. Appropriate infection control measures must be taken when these patients are readmitted to health care facilities.

Because of discontinuous intestinal excretion of KPC-2-KP or false-negative results of swabs taken from the perianal region, a series of at least 4 consecutive negative rectal swabs or stool samples separated by sufficient time intervals appears necessary before the declaration of successful KPC-2-KP decolonization is made.

## References

1. Nordmann P, Cuzon G, Naas T. The real threat of *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase-producing bacteria. *Lancet Infect Dis* 2009;9:228–36.
2. Munoz-Price LS, Poirer L, Bonomo RA, Schwaber MJ, Daikos GL, Cormican M, et al. Clinical epidemiology of the global expansion of *Klebsiella pneumoniae* carbapenemases. *Lancet Infect Dis* 2013;13:785–96.
3. Steinmann J, Kaase M, Gatermann S, Popp W, Steinmann E, Damman M, et al. Outbreak due to a *Klebsiella pneumoniae* strain harbouring KPC-2 and VIM-1 in a German university hospital, July 2010 to January 2011. *Euro Surveill* 2011;16:19944.
4. Lübbert C, Fauchoux S, Becker-Rux D, Laudi S, Dürbeck A, Busch T, et al. Rapid emergence of secondary resistance to gentamicin and colistin following selective digestive decontamination in patients with KPC-2-producing *Klebsiella pneumoniae*: a single-centre experience. *Int J Antimicrob Agents* 2013;42:565–70.
5. Mouloudi E, Protonotariou E, Zagorianou A, Iosifidis E, Karapanagiotou A, Giasnetsova T, et al. Bloodstream infections caused by metallo- $\beta$ -lactamase/*Klebsiella pneumoniae* carbapenemase-producing *K. pneumoniae* among intensive care unit patients in Greece: risk factors for infection and impact of type of resistance on outcomes. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2010;31:1250–6.
6. Becker-Rux D, Knaust A, Laudi S, Völker MT, Busch T, Rodloff AC, et al. Large local outbreak of *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae* (KPC-KP) in Germany. *Am J Respir Crit Care Med* 2012;185:A6077.
7. Garner JS, Jarvis WR, Emori TG, Horan TC, Hughes JM. CDC definitions for nosocomial infections, 1988. *Am J Infect Control* 1988;16:128–40.
8. Centers for Disease Control and Prevention. July 2013 CDC/NHSN protocol clarifications. Available from: [http://www.cdc.gov/nhsn/pdfs/pscmanual/17/pscnosinfdef\\_current.pdf](http://www.cdc.gov/nhsn/pdfs/pscmanual/17/pscnosinfdef_current.pdf). Accessed September 27, 2013.
9. Centers for Disease Control and Prevention. Guidance for control of infections with carbapenem-resistant or carbapenem-producing Enterobacteriaceae in acute care facilities. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2009;58:256–60.
10. Vial RA, Hujer AM, Marshall SH, Perez F, Hujer KM, Briceño DF, et al. “Silent” dissemination of *Klebsiella pneumoniae* isolates bearing *K. pneumoniae* carbapenemase in a long-term care facility for children and young adults in Northeast Ohio. *Clin Infect Dis* 2012;54:1314–21.
11. Saidel-Odes L, Polachek H, Peled N, Riesenberk K, Schlaeffer F, Trabelsi Y, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of selective digestive decontamination using oral gentamicin and oral polymyxin E for eradication of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* carriage. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2012;33:14–9.
12. European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST). Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters. Version 2.0. Available from: <http://www.eucast.org>; Jan 1, 2012. Accessed November 25, 2013.
13. Feldman N, Adler A, Molshatzki N, Navon-Venezia S, Khabra E, Cohen D, et al. Gastrointestinal colonization by KPC-producing *Klebsiella pneumoniae*

- following hospital discharge: duration of carriage and risk factors for persistent carriage. Clin Microbiol Infect 2013;19:E190-6.
14. Zimmerman FS, Assous MV, Bdolah-Abram T, Lachish T, Yinnon AM, Wiener-Well Y. Duration of carriage of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae following hospital discharge. Am J Infect Control 2013;41:190-4.
  15. Ben-David D, Masarwa S, Navon-Venezia S, Mishali H, Fridental I, Rubinovitch B, et al. Carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* in post-acute-care facilities in Israel. Infect Control Hosp Epidemiol 2011;32:845-53.
  16. Singh K, Mangold KA, Wyant K, Schora DM, Voss B, Kaul KL, et al. Rectal screening for *Klebsiella pneumoniae* carbapenemases: comparison of real-time PCR and culture using two selective screening agar plates. J Clin Microbiol 2012;50:2596-600.

### Receive AJIC Table of Contents Via E-Mail

Get a first glance at the latest issue with a Table of Contents e-Alert.

Sign up through our website [www.ajicjournal.org](http://www.ajicjournal.org)

Go to the **FEATURES** section on the home page, click on **Register for Email Alerts** and follow the instructions.

Table of Contents Email Alerts are sent out when each new **AJIC** issue is posted to [www.ajicjournal.org](http://www.ajicjournal.org)

Der längste positive KPC-2-KP Trägerstatus in diesem Patientenkollektiv wurde bei einem lebertransplantierten Patienten über bislang 1191 Tage beobachtet [69].

Verschiedene Arbeiten aus Israel [76,77] konnten in Analogie zur Infektionsprävention bei beatmeten Intensivpatienten mittels selektiver Darmkontamination (SDD) durch intestinal nicht resorbierbare Antibiotika Vorteile bei der Eradikationsbehandlung von Patienten mit intestinalem CRE-Trägerstatus zeigen [76-79]. Mit dem Ziel, die intestinale Dekolonisation von KPC-2-KP zu verbessern und zu beschleunigen, wurden daher 14 Patienten mit intestinaler Besiedelung durch KPC-2-KP im Universitätsklinikum Leipzig auf der interdisziplinären operativen Intensivstation über 7 Tage nach einem aktuellen Studienprotokoll [77] mit einer SDD-Lösung behandelt, die oral verabreichte Lösungen von Colistin (1 Mio. IE, 4 x tgl.) und Gentamicin (80 mg, 4 x tgl.) enthielt [24]. In einer retrospektiven Analyse wurden diese 14 Patienten mit 76 KPC-positiven Patienten ohne SDD verglichen. Die Details sind in folgender Publikation dargestellt [24]:

*Lübbert C, Fauchaux S, Becker-Rux D, Laudi S, Dürrbeck A, et al. Rapid emergence of secondary resistance to gentamicin and colistin following selective digestive decontamination in patients with KPC-2-producing Klebsiella pneumoniae: a single-centre experience. Int J Antimicrob Agents 2013; 42: 565-70*



## Short Communication

# Rapid emergence of secondary resistance to gentamicin and colistin following selective digestive decontamination in patients with KPC-2-producing *Klebsiella pneumoniae*: a single-centre experience



Christoph Lübbert<sup>a,\*</sup>, Sarah Fauchaux<sup>b</sup>, Diana Becker-Rux<sup>c</sup>, Sven Laudi<sup>c</sup>, Axel Dürrbeck<sup>d</sup>, Thilo Busch<sup>c</sup>, Petra Gastmeier<sup>e</sup>, Tim Eckmanns<sup>f</sup>, Arne C. Rodloff<sup>g</sup>, Udo X. Kaisers<sup>c</sup>

<sup>a</sup> Division of Infectious Diseases and Tropical Medicine, Department of Gastroenterology and Rheumatology, Leipzig University Hospital, Liebigstr. 20, D-04103 Leipzig, Germany

<sup>b</sup> Hospital Hygiene Staff Unit, Leipzig University Hospital, Johannisallee 34, D-04103 Leipzig, Germany

<sup>c</sup> Department of Anaesthesiology and Intensive Care Medicine, Leipzig University Hospital, Liebigstr. 20, D-04103 Leipzig, Germany

<sup>d</sup> University Pharmacy, Leipzig University Hospital, Liebigstr. 20, D-04103 Leipzig, Germany

<sup>e</sup> Institute of Hygiene and Environmental Medicine, Charité – University Medical Centre, Hindenburgdamm 27, D-12203 Berlin, Germany

<sup>f</sup> Department for Infectious Disease Epidemiology, Robert Koch Institute, Nordufer 20, D-13353 Berlin, Germany

<sup>g</sup> Institute for Medical Microbiology and Epidemiology of Infectious Diseases, Leipzig University Hospital, Liebigstr. 21, D-04103 Leipzig, Germany

## ARTICLE INFO

## Article history:

Received 3 April 2013

Accepted 20 August 2013

## Keywords:

*Klebsiella pneumoniae* carbapenemase (KPC)

Outbreak

Selective digestive decontamination (SDD)

Antimicrobial resistance

Colistin

Gentamicin

## ABSTRACT

After a single patient was transferred to Leipzig University Hospital from a hospital in Rhodes, Greece, the hospital experienced the largest outbreak due to a KPC-2-producing *Klebsiella pneumoniae* (KPC-2-KP) strain thus far observed in Germany. Ninety patients hospitalised between July 2010 and October 2012 were affected. In an attempt to eliminate KPC-2-KP from their digestive tracts, 14 consecutive patients (16%) were treated with a short course (7 days) of selective digestive decontamination (SDD), employing colistin (1 million units q.i.d.) and gentamicin (80 mg q.i.d.) as oral solutions, and applying colistin/gentamicin gel (0.5 g) to the oral cavity. In a retrospective analysis, these 14 SDD patients were compared with the remaining 76 patients harbouring KPC-2-KP. KPC-2-KP carrier status was followed in all 14 SDD patients by submitting stool samples to KPC-specific PCR. The mean follow-up period was 48 days (range 12–103 days). Successful elimination of KPC-2-KP was defined as a minimum of three consecutive negative PCR test results separated by  $\geq 48$  h each. Decolonisation of KPC-2-KP was achieved in 6/14 patients (43%) after a mean of 21 days (range 12–40 days), but was also observed in 23/76 (30%) of the non-SDD controls ( $P=0.102$ ). SDD treatment resulted in the development of secondary resistance to colistin (19% increase in resistance rate) and gentamicin (45% increase) in post-treatment isolates. In the control group, no secondary resistance occurred. We conclude that the SDD protocol applied in this study was not sufficiently effective for decolonisation and was associated with resistance development.

© 2013 Elsevier B.V. and the International Society of Chemotherapy. All rights reserved.

## 1. Introduction

The Gram-negative bacterium *Klebsiella pneumoniae* is a major cause of nosocomial infections, primarily among immunocompromised patients [1]. The emergence of strains resistant to carbapenems has left only limited treatment options, i.e. tigecycline, gentamicin and colistin [1,2]. *Klebsiella pneumoniae* carbapenemases (KPCs) have rapidly spread since 1996 [2]. In Europe, reported outbreaks are mainly associated with the *bla*<sub>KPC-2</sub> gene and sequence type 258 (ST258).

Beginning in 2010, Leipzig University Hospital, a 1300-bed referral centre in Leipzig, Germany, experienced the largest outbreak due to a KPC-2-producing *K. pneumoniae* (KPC-2-KP) strain (ST258) observed in Germany to date [2]. The outbreak occurred subsequent to the transfer of a single patient from a hospital in Rhodes, Greece, where KPC-producing pathogens are endemic [3]. After the index case was detected in July 2010, 89 additional patients became either colonised (58%) or infected (42%) through to October 2012. The epidemic curve showed two peaks. Initially, between June 2010 and May 2011, 42 patients with KPC-2-KP were identified. Then, between August 2011 and October 2012, 48 patients were affected. Successful containment of the outbreak was related to the implementation of an overarching concept of infection control that included: systematic screening for carbapenem-resistant Enterobacteriaceae; cohorting of KPC-positive patients

\* Corresponding author. Tel.: +49 341 97 24 970; fax: +49 341 97 24 979.  
E-mail address: [christoph.luebbert@medizin.uni-leipzig.de](mailto:christoph.luebbert@medizin.uni-leipzig.de) (C. Lübbert).



and contacts without exception; restriction of broad-spectrum antibiotics, especially carbapenems; and rigorously practiced barrier measures and hand hygiene. The last case was detected in April 2013 resulting in a total of 103 KPC-2-KP-positive patients.

In 2012, 14 consecutive KPC-2-KP-positive patients received selective digestive decontamination (SDD) with gentamicin and colistin while they were hospitalised in the surgical intensive care unit (ICU). This paper describes the outcome of these 14 patients compared with the remainder of the KPC-2-KP-positive patients.

## 2. Materials and methods

### 2.1. Study design and study population

In this retrospective, observational, single-centre study, 14 surgical ICU patients (8 males, 6 females; mean age 63 years, range 41–82 years) (Table 1) who were treated with SDD were compared with 76 non-SDD patients (42 males, 34 females; mean age 60 years, range 27–85 years). All of the patients had confirmed evidence of KPC-2-KP in rectal swabs and/or blood cultures, urine cultures, bile cultures, tracheal cultures, peritoneal swabs or wound swabs. Pulsed-field gel electrophoresis (PFGE) typing suggested that most strains cultured were identical. Patients selected for SDD primarily tested positive for KPC-2-KP in rectal swabs or stool samples. Presence of KPC-2-KP in the digestive tract was confirmed by specific PCR and selective culture. SDD patients were consecutively enrolled between June and October 2012. Patients were followed-up on at least a weekly basis with respect to the presence of KPC-2-KP and its resistance to 24 antimicrobial agents.

### 2.2. Microbiological susceptibility testing

Minimum inhibitory concentrations of *K. pneumoniae* isolates were established according to ISO 20776-1, and susceptibilities were assessed employing European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) clinical breakpoints v.2.0, as follows: tigecycline, susceptible (S)  $\leq 1$  mg/L, resistant (R)  $> 2$  mg/L; gentamicin, S  $\leq 2$  mg/L, R  $> 4$  mg/L; and colistin, S  $\leq 2$  mg/L, R  $> 2$  mg/L (<http://www.eucast.org>). When appropriate, results were confirmed by Etest (bioMérieux, Marcy l'Étoile, France).

### 2.3. Interventions

For SDD, a recently published protocol [4] was adopted. The protocol included (i) administration of oral solutions containing 1 million units of colistin sulphate and 80 mg of gentamicin sulphate, and (ii) topical oropharyngeal application of a gel containing gentamicin sulphate (1.6 mg per g) and colistin sulphate (100 000 units per g) in hydroxyethyl cellulose, prepared by the hospital pharmacy. The solution was given four times daily (q.i.d.) either orally or through a nasogastric tube. The gel was applied q.i.d. with a dosage of 0.5 g. SDD was terminated after 7 days.

In addition, 6 (43%) of the 14 SDD patients received concomitant intravenous (i.v.) antibiotic therapy with either tigecycline (50–100 mg twice daily), gentamicin (5–7 mg/kg once daily) or colistin methanesulfonate (2–3 million units q.i.d.). Systemic antimicrobial therapy for KPC-2-KP was administered only if evidence of infection was present. It was not part of the SDD protocol.

Successful elimination of KPC-2-KP from the digestive tract was defined as at least three consecutive negative KPC-specific PCR tests separated by  $\geq 48$  h from one another.

Infection control interventions [5,6] consisted of isolation in single-bed rooms or cohort isolation in double-bed rooms within a special ICU section for cohorting KPC-positive patients, strict barrier nursing, establishment of PCR-based screening measures for carbapenemase-producing pathogens for all patients at admission

and weekly thereafter, and regular educational meetings with all staff members.

### 2.4. Data collection

Clinical and microbiological data were retrieved using the hospital's patient data management system.

### 2.5. Statistical analysis

Statistical analysis was performed using SPSS for Windows v.20.0 (IBM Corp., Armonk, NY). Numerical variables are summarised as means, and categorical variables are given as frequencies and proportions. For comparison, the Mann-Whitney *U*-test was used. Categorical data were analysed by the  $\chi^2$  test or Fisher's exact test. *P*-values of  $< 0.05$  were considered statistically significant.

## 3. Results

### 3.1. KPC outbreak strain

For all 90 patients reported here, at least one microbiological specimen yielded a *K. pneumoniae* strain carrying the *bla<sub>KPC-2</sub>* gene or, in a few cases, at least a positive KPC-specific PCR test result. PFGE patterns of all but two strains were considered to be identical to the initial isolate recovered from the index patient transferred from Greece to the Leipzig University Hospital.

### 3.2. Follow-up of patients

All patients with SDD were followed-up by KPC-specific PCR for a mean of 48 days (range 12–103 days) (Fig. 1). The mean follow-up period for patients not receiving SDD was 53 days (range 9–154 days).

### 3.3. Transmission time for KPC-2-producing *Klebsiella pneumoniae* and previous antimicrobial therapy

The 14 patients receiving SDD had been hospitalised for a mean of 18 days (range 1–54 days) prior to detection of KPC-2-KP. Only 1 patient (7%) received continuous immunosuppressive treatment following renal transplantation. Of the 14 patients, 12 (86%) had received antimicrobial therapy with third-generation cephalosporins, piperacillin-tazobactam, fluoroquinolones, vancomycin and/or carbapenems during their current hospitalisation.

### 3.4. Primary resistance of KPC-2-producing *Klebsiella pneumoniae* isolates

In 11 of the 14 SDD cases, bacterial isolates were available for susceptibility testing; for the remaining 3 cases, only PCR results were available. Prior to the initiation of SDD, the KPC-2-KP strains were susceptible to tigecycline (11/11) and gentamicin (11/11), and some strains were susceptible to colistin (6/11). However, susceptibility test results only became available after initiation of SDD in the surgical ICU.

### 3.5. Clinical outcomes

The hospital mortality rate in patients receiving SDD was 36% (5/14). Three patients died of severe sepsis with consecutive multiple organ failure, including two patients (14%) with evidence of KPC-2-KP bacteraemia; in these two cases death was most likely directly attributable to the KPC-2-KP infection (Table 1). Hospital mortality in KPC-2-positive patients without SDD was 45% (34/76).

**Table 1**  
Overview of all patients treated with selective digestive decontamination (SDD) owing to intestinal colonisation with KPC-2-producing *Klebsiella pneumoniae* (KPC-2-KP).

Pat. ID	Underlying disease	Sex	Age (years)	Detection of KPC-2-KP in relation to hospital admission (days)	Start of SDD	Duration of SDD (days)	COL <sup>R</sup>		GEN <sup>R</sup>		Concomitant i.v. antibiotics	Third consecutive negative PCR after start of SDD (days)	Follow-up from detection of KPC-2-KP (days)	No. of follow-up controls	KPC-2-KP decolonisation	Clinical outcome	Cause of death
							Before SDD	After SDD	Before SDD	After SDD							
1	Retropertitoneal liposarcoma	F	73	54	12/06/2012	7	No	No	No	No	No	15	29	6	Successful	Death	Tumour progression
2	Renal transplantation because of SLE 01/2012	M	70	41	08/06/2012	7	No	No	No	No	No	N/A	55	9	Persistence of KPC-2-KP	Survival	N/A
3	Gastric ulcer perforation	M	75	28	08/06/2012	7	No	Yes	No	Yes	TIG, GEN, COL	N/A	25	5	Persistence of KPC-2-KP	Death	Sepsis (polymicrobial), MOF
4	Necrotising pancreatitis, duodenal perforation	F	51	6	08/06/2012	7	No	No	No	Yes	TIG, GEN, COL	29	29	5	Successful	Death	MOF
5	Nosocomial pneumonia	M	70	7	08/06/2012	7	Yes	Yes	No	No	TIG, GEN, COL	N/A	21	4	Persistence of KPC-2-KP	Death	(non-infectious) Sepsis (KPC-2-KP), MOF
6	Pancreatic carcinoma, Whipple operation 02/2012	F	72	23	12/06/2012	7	Yes	Yes	No	No	No	N/A	92	9	Persistence of KPC-2-KP	Survival	N/A
7	Carotid artery stenosis, stroke	M	72	17	08/06/2012	7	Yes	Yes	No	No	TIG, GEN	N/A	14	4	Persistence of KPC-2-KP	Death	Sepsis (KPC-2-KP), MOF
8	HCC, hepatitis B, hemihepatectomy 05/2012	M	41	8	08/06/2012	7	Yes	Yes	No	No	TIG, GEN, COL	40	85	13	Successful	Survival	N/A
9	Pneumococcal pneumonia, ARDS	M	55	8	08/06/2012	7	No	Yes	No	Yes	GEN, COL	N/A	59	10	Persistence of KPC-2-KP	Survival	N/A
10	Progressive stroke, craniotomy	M	64	7	16/06/2012	7	N/A	N/A	N/A	N/A	No	12	56	10	Successful	Survival	N/A
11	Deep sternal wound infection after ACVB surgery	F	82	5	14/06/2012	7	N/A	N/A	N/A	N/A	No	16	30	7	Successful	Survival	N/A
12	Acute liver failure (hepatitis E)	F	61	1	17/06/2012	7	N/A	N/A	N/A	N/A	No	12	12	4	Successful	Survival	N/A
13	Gastric cancer	F	44	14	04/07/2012	7	No	No	No	Yes	No	N/A	103	13	Persistence of KPC-2-KP	Survival	N/A
14	Acoustic neuroma	M	55	33	09/10/2012	7	Yes	Yes	No	Yes	No	N/A	60	8	Persistence of KPC-2-KP	Survival	N/A

COL<sup>R</sup>, colistin-resistant; GEN<sup>R</sup>, gentamicin-resistant; i.v., intravenous; SLE, systemic lupus erythematosus; N/A, not applicable; TIG, tigecycline; GEN, gentamicin; COL, colistin; MOF, multiple organ failure; HCC, hepatocellular carcinoma; ARDS, acute respiratory distress syndrome; ACVB, aortocoronary venous bypass.

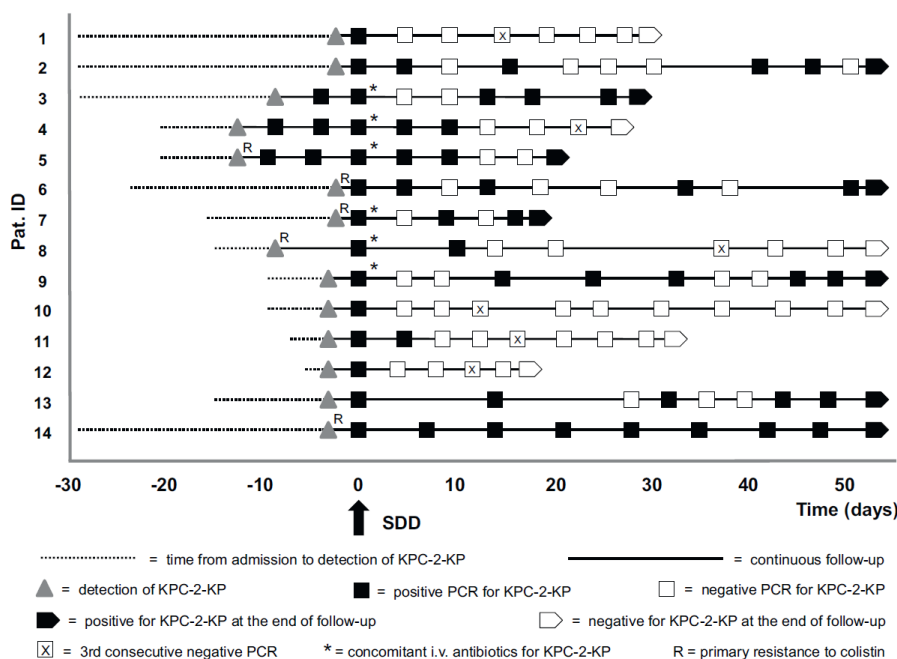


Fig. 1. Line plot for all 14 patients treated with selective digestive decontamination (SDD). KPC-2-KP, KPC-2-producing *Klebsiella pneumoniae*; i.v., intravenous.

In this group, 12 patients (16%) developed KPC-2-KP bacteraemia. The difference in mortality rates was not significant, although the small sample size did not provide adequate statistical power.

The mean length of hospital stay in the SDD group (55 days; range 6–105 days) was not significantly different from non-SDD controls (58 days; range 2–266 days) ( $P=0.743$ ).

### 3.6. Clearance of KPC-2-producing *Klebsiella pneumoniae*

Decolonisation of KPC-2-KP was achieved in 6/14 SDD patients (43%) after a mean of 21 days (range 12–40 days). The decolonisation rate remained stable throughout the observation period (mean, 48 days; range, 12–103 days). In comparison, 13/76 non-SDD controls (17%) eliminated KPC-2-KP from the digestive tract spontaneously after a mean of 22 days (range 9–42 days), but the decolonisation rate increased to 30% (23/76) by the end of the observation period (mean, 53 days; range, 9–154 days) ( $P=0.102$ ).

In the SDD group, 6/14 patients (43%) received concomitant i.v. antibiotic therapy for KPC-2-KP infection with tigecycline, gentamicin or colistin, including combinations (Table 1), compared with 22/76 non-SDD patients (29%).

### 3.7. Secondary resistance of KPC-2-producing *Klebsiella pneumoniae*

Following SDD, two strains developed secondary resistance to colistin (increasing the overall resistance rate to 64%) and five strains developed secondary resistance to gentamicin (45% overall resistance rate). In the non-SDD group, no secondary resistance was observed.

## 4. Discussion

SDD is a recommended evidence-based procedure that leads to a reduction in morbidity and mortality in critically ill ICU patients by

lowering infection rates [4,7]. Classical SDD consists of a tetralogy of parenteral antibiotics, enteral antimicrobials, adequate hand hygiene and surveillance cultures [4,8].

In this study using an adapted SDD protocol from Saidel-Odes et al. [4], statistically significant intestinal decolonisation of KPC-2-KP was not achieved by the end of the observation period. Owing to the small sample size, a lack of statistical power has to be considered.

In this patient population, continuous screening demonstrated that a single negative KPC-specific PCR test result may not be reliable since later results may be positive again. Thus, a stringent definition of 'decolonisation' should be met (here, a series of at least three consecutive negative PCR test results separated by  $\geq 48$  h intervals each). Taking into account reports of cases being KPC-negative for a period of time and converting again [4], possibly linked to interrupted excretion of KPC-KP, we also observed one patient who re-tested KPC-positive after he had previously shown three consecutive negative tests (Fig. 1, patient 2). Therefore, this patient was not considered as successfully decolonised. Hence, we propose a series of more than three consecutive negative tests separated by  $\geq 1$  week with no subsequent positive test before the declaration of successful KPC-KP decolonisation is made.

Because of the rapid emergence of secondary resistance to colistin and gentamicin following SDD treatment, we stopped this procedure after an interim analysis of 14 patients. With respect to colistin, it should be noted that 45% of the isolates in SDD-treated patients were initially resistant. This outcome was most likely a consequence of the selective pressure of enhanced application of colistin due to the KPC-2-KP outbreak affecting the surgical ICU since August 2011. During the outbreak, the proportion of carbapenem-resistant *K. pneumoniae* isolates in the ICU peaked at 18%, but then fell to <2% following effective containment of the outbreak. Interestingly, resistance to gentamicin appeared to be exclusively related to SDD treatment.



The long-term effect of SDD on antibiotic resistance, specifically to gentamicin and colistin, is of special concern from a local ecological perspective, and the use of SDD should therefore be carefully considered. SDD therapy could create a general risk of selecting pan-resistant strains [1,2], while new antibiotics with activity against Gram-negative pathogens are not available [9]. However, these findings are in contrast to a recent meta-analysis reported by Daneman et al. that found no relation between the use of SDD or selective oropharyngeal decontamination and the development of antimicrobial resistance in ICUs [10].

Regardless of problems resulting from primary resistance and the development of secondary resistance, the limited effectiveness of SDD in the current patients may be explained by the relatively short course of therapy [4] in comparison with other SDD regimens that were continued until eradication was achieved [11]. The decision for only a 1-week therapy was nevertheless based on experience that decontamination of the colorectum occurs after a maximum of 3–7 days [4], depending on individual gut motility. In addition, the dosage of colistin used here might have been too low, as other SDD protocols call for 3 million units. However, these protocols have not yet been applied to KPC-2-KP patients [8,12].

The majority of patients treated with SDD were elderly with severe co-morbidities. During a mean observation period of 7 weeks, 5 of 14 patients died. Two patients were treated successfully for KPC-2-KP with SDD but died due to non-infectious causes (liposarcoma and non-infectious multiple organ failure, respectively). Three patients with prolonged excretion of KPC-2-KP in the faeces, despite SDD efforts, died of sepsis with consecutive multiple organ failure, with evidence of KPC-2-KP bacteraemia in two of the cases. Thus, SDD does not appear to provide protection against invasive disease.

Effective decontamination strategies for selected patient populations colonised with carbapenem-resistant pathogens may be crucial. Therefore, alternative procedures need to be studied. Total body washing and bathing with 4% chlorhexidine gluconate has been shown to be effective in reducing skin colonisation with multidrug-resistant micro-organisms, such as vancomycin-resistant enterococci and carbapenem-resistant *Acinetobacter* spp. [4,13,14]. Skin washing with octenidine hydrochloride and 2-phenoxyethanol also appears to be effective in similar situations [15]. Adding such interventions to SDD protocols could possibly enhance decolonisation. However, these strategies require further clinical trials to obtain reliable treatment bundles.

#### 4.1. Limitations

Several limitations of a retrospective observational clinical study without strict randomisation according to age, sex, chronic medical conditions and other variables have to be taken into account, including the risk of selection bias. Moreover, the small number of SDD recipients in this study limits statistical power.

All of the patients were treated in a special ICU section that exclusively cohorted KPC-positive patients, with strict implementation of contact precautions and compliance with hand hygiene. However, patients in this section were not located in private rooms, and each nurse cared for several patients. Therefore, we cannot rule out the possibility of cross-transmissions and subsequent re-colonisation, especially after SDD therapy completion. Co-intervention with other systemic antibiotics also may have affected both the SDD results and the spontaneous clearance of KPC-2-KP.

#### 4.2. Conclusions

Gram-negative-directed SDD with gentamicin and colistin contributed to decolonisation of KPC-2-KP in 6 of 14 cases (43%) but

revealed a substantial risk of rapid induction of secondary bacterial resistance to colistin and gentamicin. Single-case analysis suggests that the applied short course of SDD does not achieve effective protection against invasive infection by KPC-2-KP. In a synoptic view, the applied SDD protocol was not demonstrated to be effective. Baseline resistance should be taken into account prior to consideration of SDD, and alternative strategies also need to be considered.

#### Acknowledgements

The authors thank Andreas Knaust (previously Head of the Hospital Hygiene Staff Unit, Leipzig University Hospital, Leipzig, Germany) and Donald Ranft (University Pharmacy, Leipzig University Hospital) for their contributions regarding the conception and the preparation of selective digestive decontamination (SDD). None of these individuals received financial compensation for their contributions.

**Funding:** No funding sources.

**Competing interests:** None declared.

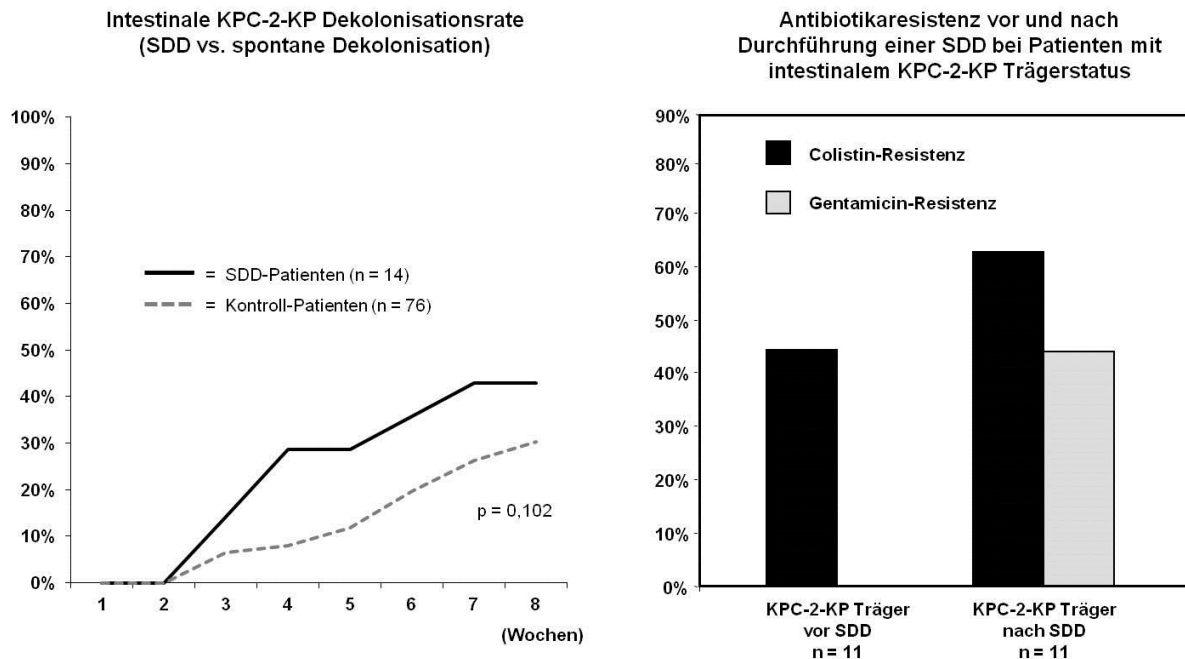
**Ethical approval:** Owing to the retrospective nature of this study, a corresponding approval from the University of Leipzig Ethics Committee (Leipzig, Germany) was obtained before the beginning of the data evaluation. As the study did not modify patient management and as the data were processed anonymously, the need for informed consent was waived according to the ethics approval.

#### References

- [1] Nordmann P, Cuzon G, Naas T. The real threat of *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase-producing bacteria. *Lancet Infect Dis* 2009;9:228–36.
- [2] Cantón R, Akóva M, Carmeli Y, Giske CG, Glupczynski Y, Gniadkowski M, et al. Rapid evolution and spread of carbapenemases among Enterobacteriaceae in Europe. *Clin Microbiol Infect* 2012;18:413–31.
- [3] Mouloudi E, Protonotariou E, Zagorianou A, Iosifidis E, Karapanagiotou A, Giasnetsova T, et al. Bloodstream infections caused by metallo- $\beta$ -lactamase/*Klebsiella pneumoniae* carbapenemase-producing *K. pneumoniae* among intensive care unit patients in Greece: risk factors for infection and impact of type of resistance on outcomes. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2010;31:1250–6.
- [4] Saidel-Odes L, Polachek H, Peled N, Riesenber K, Schlaeffer F, Trabelsi Y, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of selective digestive decontamination using oral gentamicin and oral polymyxin E for eradication of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* carriage. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2012;33:14–19.
- [5] Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Guidance for control of infections with carbapenem-resistant or carbapenem-producing Enterobacteriaceae in acute care facilities. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2009;58:256–60.
- [6] Kochar S, Sheard T, Sharma R, Hui A, Tolentino E, Allen G, et al. Success of an infection control program to reduce the spread of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae*. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2009;30:447–52.
- [7] Oostdijk EA, de Smet AM, Kesecioglu J, Bonten MJ, Dutch SOD-SDD Trialists Group. The role of intestinal colonization with Gram-negative bacteria as a source for intensive care unit-acquired bacteremia. *Crit Care Med* 2011;39:961–6.
- [8] de Jonge E, Schultz MJ, Spanjaard L, Bossuyt PM, Vroom MB, Dankert J, et al. Effects of selective decontamination of digestive tract on mortality and acquisition of resistant bacteria in intensive care: a randomised controlled trial. *Lancet* 2003;362:1011–16.
- [9] Infectious Diseases Society of America (IDSA), Spellberg B, Blaser M, Guidos RJ, Boucher HW, Bradley JS. Combating antimicrobial resistance: policy recommendations to save lives. *Clin Infect Dis* 2011;52(Suppl. 5):397–428.
- [10] Daneman N, Sarwar S, Fowler RA, Cuthbertson BH, SuDDICU Canadian Study Group. Effect of selective decontamination on antimicrobial resistance in intensive care units: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 2013;13:328–41.
- [11] Zuckerman T, Benyamini N, Sprecher H, Fineman R, Finkelstein R, Rowe JM, et al. SCT in patients with carbapenem resistant *Klebsiella pneumoniae*: a single center experience with oral gentamicin for the eradication of carrier state. *Bone Marrow Transplant* 2011;46:1126–30.
- [12] de Smet AM, Kluytmans JA, Cooper BS, Mascini EM, Benus RF, van der Werf TS, et al. Decontamination of the digestive tract and oropharynx in ICU patients. *N Engl J Med* 2009;360:20–31.

- [13] Borer A, Gilad J, Porat N, Megrelesvilli R, Saidel-Odes L, Peled N, et al. Impact of 4% chlorhexidine whole-body washing on multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* skin colonisation among patients in a medical intensive care unit. *J Hosp Infect* 2007;67:149–55.
- [14] Vernon MO, Hayden MK, Trick WE, Hayes RA, Blom DW, Weinstein RA. The effectiveness of source control to reduce the bioburden of vancomycin-resistant enterococci. *Arch Intern Med* 2006;166:306–12.
- [15] Lademann J, Richter H, Schanzer S, Patzelt A, Thiede G, Kramer A, et al. Comparison of the antiseptic efficacy of tissue-tolerable plasma and an octenidine hydrochloride-based wound antiseptic on human skin. *Skin Pharmacol Physiol* 2012;25:100–6.

Dabei unterschied sich die Dekolonisationsrate in beiden Gruppen nach 6 Wochen nicht signifikant, aber es kam in der SDD-Gruppe zur Entwicklung von Sekundärresistenzen gegenüber Colistin und Gentamicin (**Abbildung 6**), so dass dieser Therapieansatz nicht empfohlen werden kann [24,25].



**Abbildung 6:** Verlauf der intestinalen KPC-2-KP Dekolonisation bei Patienten der Leipziger KPC-Ausbruchskohorte mit und ohne Einsatz einer selektiven Darmkontamination (SDD) mit Colistin und Gentamicin, zusätzlich Angabe der Sekundärresistenzen

Weiter konnte gezeigt werden, dass aufgrund einer vermutlich diskontinuierlichen intestinalen Ausscheidung von KPC-2-KP bzw. falsch-negativer Ergebnisse von Screening-Abstrichen aus dem Perianalbereich eine Serie von mindestens vier aufeinanderfolgenden negativen Rektalabstrichen oder Stuhlproben notwendig ist, bevor einigermaßen sicher von einer erfolgreichen Dekolonisation ausgegangen werden kann, die einen Verzicht auf aufwendige Isolations- und Barrieremaßnahmen möglich machen würde [24,69]. Da zwischen den einzelnen Tests Zeitintervalle von >48 h eingehalten werden müssen und keine Interferenz durch parallel laufende Antibiotikatherapie bestehen sollte, ist die konsequente Umsetzung im klinischen Alltag schwierig.

### 3.3 Therapie von CDI

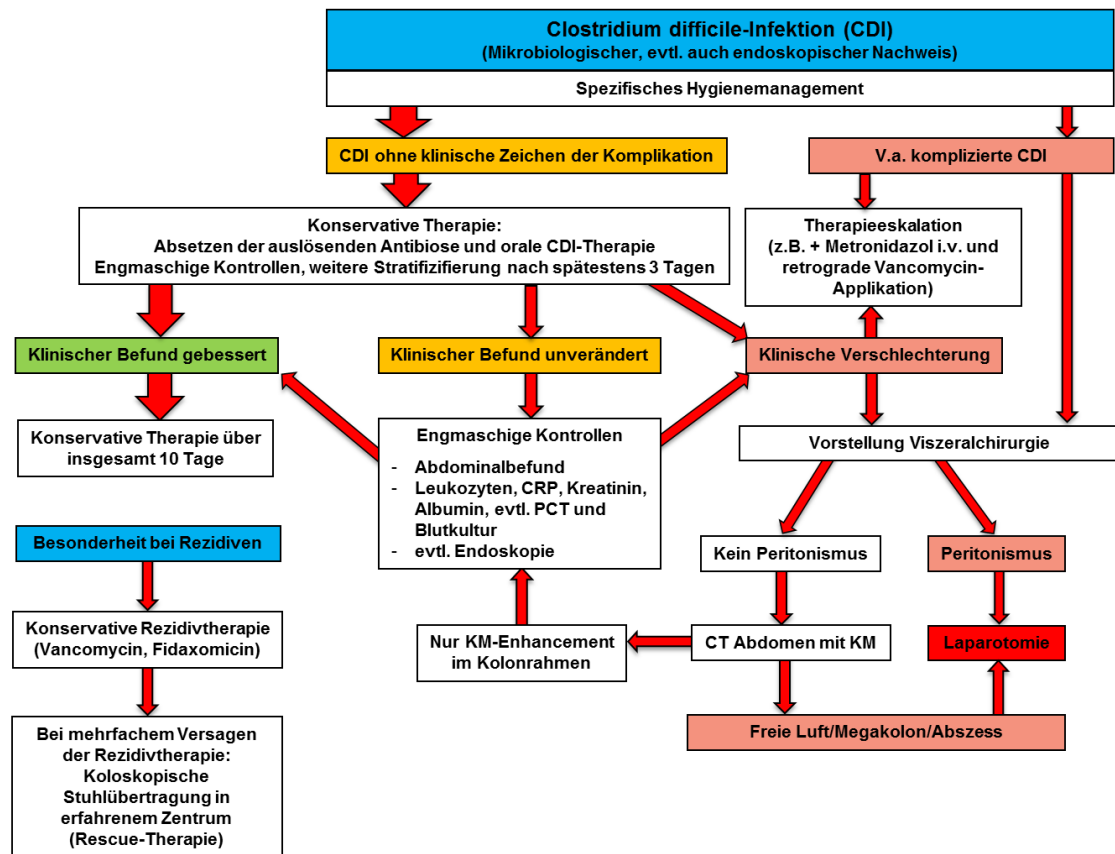
Der Nachweis einer toxischen CDI erfordert eine zügige, risikoadaptierte Therapie [16]. Wenn möglich sollte eine auslösende antibiotische Therapie abgesetzt oder auf eine

weniger kolitogene Substanz umgesetzt werden (z.B. Tetracycline, Tigecyclin). Die fortgesetzte systemische Antibiotikatherapie begünstigt Rückfälle [80]. Wichtig sind ferner eine adäquate Rehydratationstherapie, die Vermeidung von Motilitätshemmern und möglichst auch das Absetzen von Protonenpumpeninhibitoren (PPI), da ein erhöhter pH-Wert im Magen das Auskeimen von Sporen begünstigt [53,54].

Für die CDI-Behandlung zugelassen bzw. empfohlen ist die orale antibiotische Therapie mit Metronidazol, Vancomycin und Fidaxomicin. Dadurch sollen ausreichende Wirkspiegel im Kolon sichergestellt werden [16]. Nur Metronidazol kann aufgrund seiner besonderen Pharmakokinetik in begründeten Ausnahmefällen auch i.v. appliziert werden. Fallserien lassen den Schluss zu, dass auch die i.v.-Applikation von Tigecyclin gegen *C. difficile* wirksam ist [16,57]. Geringe Erfahrung gibt es für andere peroral applizierte Antibiotika wie z.B. Bacitracin, Nitazoxanid, Fusidinsäure, Rifaximin und Teicoplanin (dafür zugelassen seit 2013) [16,57]. Toxin-bindende Substanzen (z.B. Tolevamer) zeigten sich in der klinischen Prüfung der Standardtherapie unterlegen [16]. Nur wenige Daten sind bislang zum Einsatz einer spezifischen Immuntherapie, z.B. mit Hilfe von i.v. applizierten monoklonalen Antikörpern gegen die von *C. difficile* produzierten Toxine verfügbar [81]. Gute tierexperimentelle Daten sind auch zur Immunprophylaxe mit Antitoxin-Bildung nach aktiver Impfung vorhanden [82]; die aktuellen Impfstudien befinden sich in Phase III der klinischen Prüfung [16].

Ein kausaler vielversprechender Therapieansatz besteht in der Rekonstitution einer protektiven Darmflora durch die Applikation vitaler Bakterien („fecal bacteriotherapy“), wobei der Einsatz von Probiotika kontrovers diskutiert wird [16]. Bedingt durch die Studienlage mit meist geringer Fallzahl sind viele Probiotika-Studien in ihrer Aussagekraft nur eingeschränkt verwertbar und ergeben ein sehr uneinheitliches Bild. Eine allgemeine Empfehlung ist deshalb nicht möglich. Vielfach belegt ist hingegen die Wirksamkeit der „Stuhltransplantation“ [16,83].

Bei kritisch kranken Patienten ist das Therapiemanagement interdisziplinär und umfasst konservative wie chirurgische Therapieverfahren (**Abbildung 7**) [16].



**Abbildung 7:** Vorschlag für klinische Behandlungspfade bei Patienten mit nachgewiesener CDI

Die chirurgische Therapie ist nur bei komplizierter, fulminanter CDI notwendig (1% bis 4% der Fälle) [57]. Standardeingriff bei irreversibel geschädigtem Darm ist die subtotale Kolektomie mit endständigem Ileostoma; nur bei frühzeitiger Indikationsstellung kann kolonerhaltend operiert werden. Pathophysiologisches Korrelat der Operation ist die Entfernung des betroffenen Darmabschnitts mit Erreger- und Toxinreduktion [16,57]. Sie sollte erwogen werden, wenn eine CDI fulminant verläuft und trotz adäquater Antibiotikatherapie Peritonitis, Toxisches Megakolon, Darmperforation oder systemische Inflammation mit Organversagen auftreten [57]. Bei diesen schwerstkranken und auch nach allgemein gültigen viszeralchirurgischen Kriterien operationspflichtigen CDI-Patienten wird die postoperative 30-Tage-Letalität mit 24% bis 80% angegeben [16]. Auf die lokale Epidemiologie von operationspflichtigen CDI am Universitätsklinikum Halle (Saale) wird in folgender Publikation genauer eingegangen [57]:

Weis S, John E, Lippmann N, Mössner J, Lübbert C. Clostridium difficile-Infektionen (CDI) im Wandel der Zeit - ein Thema nur für den Internisten? Zentralblatt für Chirurgie 2014; 139 (4): 460-8

# Clostridium-difficile-Infektionen (CDI) im Wandel der Zeit – ein Thema nur für den Internisten?

## Clostridium difficile Infection (CDI) in the Course of Time – An Issue Only for the Internist?

## Autoren

S. Weis<sup>1</sup>, E. John<sup>2</sup>, N. Lippmann<sup>3</sup>, J. Mössner<sup>1</sup>, C. Lübbert<sup>1,4</sup>

## Institute

Die Institutsangaben sind am Ende des Beitrags gelistet

## Schlüsselwörter

- Clostridium difficile
- Clostridium-difficile-Infektion (CDI)
- Clostridium-difficile-assoziierte Diarrhö (CDAD)
- Inzidenz
- Kolektomie
- Antibiotika

## Key words

- Clostridium difficile
- Clostridium difficile infection (CDI)
- Clostridium difficile associated diarrhea (CDAD)
- incidence
- colectomy
- antibiotics

## Bibliografie

DOI <http://dx.doi.org/10.1055/s-0032-1328623>  
 Online-publiziert 16. 10. 2013  
 Zentralbl Chir  
 © Georg Thieme Verlag KG  
 Stuttgart · New York ·  
 ISSN 0044-409X

## Korrespondenzadresse

**Dr. med. Christoph Lübbert**  
 Fachbereich Infektions- und Tropenmedizin,  
 Klinik für Gastroenterologie und Rheumatologie  
 Universitätsklinikum Leipzig AöR  
 Liebigstraße 20  
 04103 Leipzig  
 Deutschland  
 Tel.: 0341/97-12200  
 Fax: 0341/97-24979  
[christoph.luebbert@medizin.uni-leipzig.de](mailto:christoph.luebbert@medizin.uni-leipzig.de)

## Zusammenfassung

**Hintergrund:** Toxinbildende Clostridium-(C.)-difficile-Stämme sind weltweit die häufigsten Erreger von antibiotikaassoziierten Darmerkrankungen und nosokomialer Diarrhö. In den letzten 10 Jahren wurde ein kontinuierlicher Inzidenzanstieg von C.-difficile-Infektionen (CDI) beobachtet.

**Material und Methoden:** Mit klinischen und mikrobiologischen Originaldaten der Jahre 2002–2012 aus den Universitätskliniken Leipzig und Halle (Saale) weisen die Autoren auf die aktuelle Situation hinsichtlich CDI in den Bundesländern Sachsen und Sachsen-Anhalt hin und stellen die neuesten Entwicklungen bezüglich Inzidenz, Resistenzsituation, Diagnostik und Therapie von CDI sowie die Indikationen für eine chirurgische Intervention dar.

**Ergebnisse:** Dem allgemeinen Trend entsprechend, ist auch an den Universitätskliniken Leipzig und Halle (Saale) ein Inzidenzanstieg von CDI, insbesondere von schweren klinischen Verlaufsformen, zu verzeichnen. Die Vermeidung von CDI stellt in erster Linie eine Herausforderung an das Hygienemanagement dar und erfordert einen gezielten, zurückhaltenden Einsatz von Antibiotika, möglichst in Form sogenannter „Antibiotic Stewardship“-Programme. Das neue Antibiotikum Fidaxomicin hat Ende 2012 das bislang vor allem aus Metronidazol oder Vancomycin bestehende therapeutische Armamentarium bezüglich CDI bereichert und vermag die Rezidivquote zu senken. Die Wiederherstellung einer Eubiose im Kolon von rezidivierenden CDI betroffener Patienten mittels Stuhltransplantation von gesunden Spendern stellt eine hochwirksame Alternative zur antibiotischen Therapie dar. Chirurgischer Standardeingriff bei therapierefraktärer CDI ist die subtotale Kolektomie mit endständigem Ileostoma. Bei Patienten mit adäquater Lebenserwartung und ohne Organversagen kann ein kolonerhaltendes bzw. -sparendes Verfahren erwogen werden.

## Abstract

**Background:** Toxigenic strains of Clostridium (C.) difficile are the most prevalent pathogens of antibiotic associated intestinal disease and nosocomial diarrhoea. During the last 10 years, incidences of C. difficile infection (CDI) have increased worldwide.

**Materials and Methods:** With clinical and microbiological original data for 2002–2012 from the University Hospitals Leipzig and Halle (Saale), Germany, the authors illustrate the current situation regarding CDI in the states of Saxony and Saxony-Anhalt and exemplify the latest developments in terms of incidence, prevalence of resistance, diagnosis and treatment strategies regarding CDI with an emphasis on surgical options.

**Results:** Following the general trend, at the University Hospitals of Leipzig and Halle (Saale) there was also an increase in incidence of CDI, especially of severe clinical courses. In primary and secondary care facilities, prevention of CDI is based on hygiene management and restricted usage of antibiotics, preferably as “Antibiotic Stewardship” programmes. In 2012, the new macrocyclic antibiotic Fidaxomicin was approved in the European Union for the treatment of CDI. The therapeutic armamentarium, previously based on metronidazole or vancomycin, has now been enriched by a substance that presumably will reduce the rate of recurrence of CDI. Moreover, early data from case series and controlled trials suggest that the re-establishment of eubiosis in the colon of patients with recurrent CDI by stool transplantation from healthy donors is an alternative to antibiotics. Standard surgical intervention for refractory CDI is subtotal colectomy with terminal ileostomy. In patients with adequate life expectancy and without organ dysfunction, a colon-saving surgical technique should be considered.

**Conclusion:** Taking antibiotics for most remains the main risk factor for suffering from sympto-



**Schlussfolgerung:** Die Einnahme von Antibiotika bleibt für die meisten Patienten der Hauptrisikofaktor für das Erleiden einer symptomatischen CDI. Mit der Einführung von Fidaxomicin deutet sich eine Verbesserung in der konservativen Therapie von CDI an. Die im Vergleich zur antibiotischen Therapie von CDI bessere Wirksamkeit der Stuhltransplantation von gesunden Spendern gilt inzwischen als ausreichend gesichert, hat bislang aber keinen Eingang in den klinischen Alltag gefunden. Bei ausbleibendem Therapieerfolg muss frühzeitig der Chirurg hinzugezogen werden. Dabei ist die Evidenz für kolonerhaltende bzw. -sparende operative Verfahren bislang leider schmal.

## Einleitung

*Clostridium difficile*, ein grampositives, sporenbildendes anaerobes Stäbchenbakterium, wurde erstmals 1935 in der Darmflora gesunder Neugeborener beschrieben [1]. Aufgrund seines langsamen Wachstums in der Kultur und schwieriger Isolierung wurde dem Erreger das mikrobiologische Attribut „difficile“ verliehen. Die Erstbeschreibung der durch Bildung der Toxine A (Enterotoxin) und B (Zytotoxin) von *C. difficile* ausgelösten pseudomembranösen Kolitis nach Einnahme von Clindamycin erfolgte gut 50 Jahre später [2, 3].

Toxinbildende *C.-difficile*-Stämme sind heute weltweit die häufigsten Erreger von antibiotikaassoziierten Darmerkrankungen und nosokomialer Diarrhö. Sie führen zu einer deutlichen Verlängerung der stationären Behandlungsdauer und verursachen erhebliche Mehrkosten von ca. 10 000 US-\$ in den USA und ca. 7200 € in Europa pro Behandlungsfall [4, 5].

Im folgenden Artikel möchten die Autoren auf die neuesten Entwicklungen bezüglich Inzidenz, Diagnostik und Therapie von *Clostridium-difficile*-Infektionen sowie die Indikationen für eine chirurgische Intervention eingehen.

## Epidemiologie

Zahl und Schwere der Fälle von *C.-difficile*-Infektionen (CDI) bzw. *C.-difficile*-assoziiierter Diarrhö (CDAD) steigen weltweit nicht nur im Krankenhaus, sondern auch bei ambulanten Patienten an [6]. Das höchste Risiko für eine CDI besteht nach einer aktuellen niederländischen Studie im 1. Monat nach einer Antibiotikatherapie [6]. Dabei ist zu berücksichtigen, dass insgesamt in nur etwa 40–60% der Fälle überhaupt von einer Antibiotikaeinnahme in den vergangenen 3 Monaten berichtet wird [7, 8].

In den letzten Jahren hat das Auftreten hochvirulenter Stämme der Ribotypen 001, 027 und 078 in Kanada, USA, Großbritannien und den Niederlanden mit sehr schweren Krankheitsverläufen besondere Aufmerksamkeit hervorgerufen [7, 8]. In den USA, Kanada und Großbritannien gelten CDI bereits zusammen mit nosokomialen Infektionen durch Methicillin-resistente *Staphylococcus-aureus*-Stämme (MRSA) als eine der größten Belastungen der Gesundheitssysteme [8]. Interessanterweise korrelieren die CDI- und MRSA-Inzidenzen dort relativ gut, vereinbar mit dem gemeinsamen Risikofaktor einer vermehrten Antibiotikabehandlungsdichte [7, 8].

Deutschland ist von größeren Ausbrüchen durch diese hypervirulenten *C.-difficile*-Stämme bislang weitgehend verschont geblieben, jedoch sind auch hierzulande deutlich steigende CDI-Fallzahlen zu verzeichnen [9]. Dennoch werden CDI in der Öffentlichkeit noch immer als untergeordnetes Problem wahrgenom-

men. Daten aus Sachsen, dem einzigen Bundesland mit einer entsprechenden Meldepflicht, zeigen eine Inzidenz von 5–20 Fällen pro 100 000 Einwohner und Jahr [10]. In den USA und Kanada ist die CDI-Inzidenz sehr viel höher und liegt in einigen Bundesstaaten bereits bei bis zu 100 Fällen pro 100 000 Einwohner und Jahr [8].

Rezidive, typischerweise innerhalb der ersten 3 Monate nach initialer Therapie, können bei 5–47% der CDI-Fälle auftreten [11, 12]. Verläufe mit multiplen Rezidiven werden insbesondere bei Vorliegen von Risikofaktoren wie schwerer Immunsuppression beobachtet [11, 13]. Die CDI-bedingte Sterblichkeit ist von der Schwere der Erkrankung und der Grundkrankheit sowie dem Alter abhängig. Die mittlere CDI-bezogene Sterblichkeit wird auf insgesamt 6% geschätzt, kann in Risikokollektiven wie immunsupprimierten oder hämatologisch Kranken aber auf Werte von 20% und mehr ansteigen [7, 8].

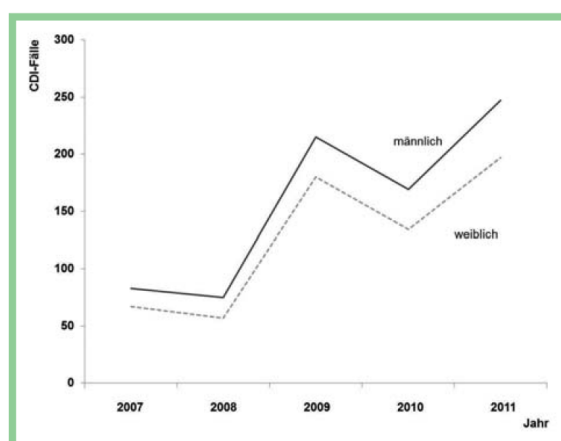
## Lokale Epidemiologie an den Universitätskliniken Leipzig und Halle (Saale) in den Jahren 2007 bis 2011

Dem weltweiten Trend entsprechend, lässt sich auch auf ostdeutscher, lokaler Ebene ein moderater, jedoch stetiger Anstieg an CDI vermerken. Dieser fällt interessanterweise im Bereich der chirurgischen Stationen deutlich stärker als auf den internistischen Stationen aus. Die zugehörigen Fallzahlen sind in **Tab. 1** aufgeführt. In **Abb. 1** ist zusätzlich zu den tabellarischen Angaben der Inzidenzverlauf der CDI am Universitätsklinikum Leipzig in den Jahren 2007–2011 grafisch dargestellt.

Auffällig ist das vergleichsweise geringe, tendenziell ansteigende Durchschnittsalter der Patienten (im Mittel 53 bis 60 Jahre), das in erster Linie das im Vergleich mit den meisten Versorgungskrankenhäusern niedrigere Patientenalter universitärer Einrichtungen widerspiegeln dürfte. Im Jahr 2011 wurde am Universitätsklinikum Leipzig ein inzwischen gut funktionierendes Antibiotic-Stewardship-Programm (ABS) eingeführt. Dabei führt ein Team von Ärzten aus Mikrobiologie, klinischer Infektiologie, Krankenhaushygiene sowie einem klinischen Apotheker regelmäßig Visiten auf den Intensivstationen des Hauses sowie weiteren Bereichen mit einem hohen Antibiotikaverbrauch durch und übt dadurch eine Kontrolle auf die Antibiotikaaanwendung aus. Es ist zu hoffen, dass es dadurch zu einer deutlichen Reduktion an CDI kommen wird, wie kürzlich veröffentlichte Daten nahelegen [14].

**Tab. 1** Zahl der positiv auf Clostridium-difficile-Toxin A/B getesteten Patienten am Universitätsklinikum Leipzig 2007–2011 mit Angabe der einsendenden Stationen.

	Jahr	2007	2008	2009	2010	2011
Patientenzahl	männlich	83	75	215	169	247
	weiblich	67	57	180	134	197
Durchschnittsalter (Jahre)		53	52	59	53	60
einsendende Stationen	Innere Medizin	75	64	229	127	197
	Chirurgie	38	36	105	112	138
	sonstige	37	32	61	64	109



**Abb. 1** Entwicklung der positiv auf Clostridium-difficile-Toxin A/B getesteten Patientenfälle am Universitätsklinikum Leipzig 2007–2011.

## Ätiologie und Pathogenese

Die Infektion mit *C. difficile* erfolgt durch fäkal-orale Übertragung. Die Zeit bis zur Entwicklung klinischer Symptome ist nicht genau bekannt, liegt bei den meisten Patienten vermutlich aber bei 2–3 Tagen [15].

Außerhalb des Krankenhauses sind 2–5% der Erwachsenen im Gastrointestinaltrakt mit *C. difficile* besiedelt, ohne dabei symptomatisch zu werden. Die erhöhte Prävalenz von *C. difficile* in Krankenhäusern gilt als entscheidende Ursache für die relativ schnelle Akquisition des Erregers, sodass 10–25% der Patienten nach stationärer Aufnahme mit *C. difficile* kolonisiert werden [8, 16]. In Ausbruchssituationen kann dieser Anteil noch höher liegen. Dabei ist zu berücksichtigen, dass von toxinbildenden *C. difficile*-Stämmen gebildete Sporen auf Oberflächen im Krankenhaus problemlos mehrere Wochen überleben können.

Der protektive Effekt einer physiologischen mikrobiellen Besiedelung des unteren Gastrointestinaltrakts, auch als „Kolonisationsresistenz“ beschrieben, wird in erster Linie durch antimikrobiell wirksame Substanzen gestört, wodurch der Weg für eine Infektion mit toxinbildenden *C. difficile*-Stämmen gebahnt ist [8, 17]. Die Kolonisationsresistenz ist sowohl bei älteren Menschen als auch bei Neugeborenen schlechter ausgeprägt [1, 8, 16, 17]. Ein fehlender epithelialer Toxinrezeptor im Darm wird als mögliche Ursache für die ausbleibende Symptomatik bei Kindern unter 2 Jahren, die bis zu 80% mit *C. difficile* kolonisiert sind, angenommen [16, 18, 19].

## Risikofaktoren

Als Hauptrisikofaktor für eine CDI gelten die Verordnung von Zweit- und Drittgenerations-Cephalosporinen, neueren Fluorchinolonen und Clindamycin, aber auch anderer antimikrobieller Substanzen, insbesondere bei Wirksamkeit gegen Anaerobier [7, 8, 17]. Weitere bekannte Risikofaktoren sind höheres Lebensalter (> 65 Jahre), Aufenthalt auf der Intensivstation, lange Verweildauer in hämatologischen Behandlungseinheiten, Pflege in Mehrbettzimmern, Unterbringung in Langzeitpflegeeinrichtungen, wiederholte stationäre Aufenthalte in den vergangenen 6 Monaten, Benutzung von nasogastralen oder PEG-Sonden zur enteralen Ernährung, Behandlung mit Protonenpumpeninhibitoren (PPI), sowie exzessiver Alkohol- und Nikotinkonsum. Eine erhöhte Empfänglichkeit besteht ferner bei Patienten mit vorbestehenden chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen (CED). Das Vorliegen einer Immunsuppression wird von vielen Autoren als wichtiger Kofaktor angeführt [7, 17, 20], jedoch sind zu dieser Risikokonstellation bislang kaum konkrete Daten bekannt. In einer kürzlich eingereichten Arbeit unserer Gruppe konnte eine Immunsuppression mit einer Odds Ratio (OR) von 2,75 als unabhängiger Risikofaktor für das Erleiden einer CDI identifiziert werden [21].

## Diagnosestellung

Gesichert wird die Diagnose einer CDI durch mikrobiologische Stuhluntersuchung. Als Probenmaterial ist dünnflüssiger frischer Stuhl geeignet. Routinescreenings auf *C. difficile* oder Untersuchung asymptomatischer Patienten sind nicht sinnvoll. Auch eine potenziell komplikationsträchtige endoskopische Untersuchung von Rektum und Kolon zur Sicherung der Diagnose ist nicht erforderlich bzw. sogar kontraindiziert.

Eine Behandlungsindikation ohne Durchfall resultiert nicht – auch nicht vor größeren elektiven Operationen wie zum Beispiel Lebertransplantation. Originaldaten aus dem Universitätsklinikum Leipzig belegen, dass dies in der klinischen Routine allerding in vielen Fällen (10% der eingesandten Proben waren fester Stuhl) nicht berücksichtigt wird. So lag der Anteil der toxinpositiven Stuhlproben in den Jahren 2007–2011 bei jährlich ca. 10% iger Steigerung der Einsendungen an das Institut für Medizinische Mikrobiologie stabil zwischen 4 und 10% (● Tab. 2).

Aus Kosten- und Zeitgründen haben sich in der Vergangenheit vor allem Nachweise der Toxine A und B mittels Enzymimmunoassays (ELISA, EIA) etabliert. Wichtig ist die Verwendung von Tests, die Toxin A und B nachweisen können, da in zunehmendem Maße mit ausschließlich Toxin-B-positiven Stämmen zu rechnen ist [7, 8, 22]. Da beide Toxine außerhalb des Körpers relativ schnell abgebaut werden, kann nur bei einer Untersuchung des Stuhls innerhalb von 6–12 Stunden nach Probenentnahme



**Tab. 2** Stuhleinsendungen an das Institut für Medizinische Mikrobiologie des Universitätsklinikums Leipzig für die Testung auf Clostridium-difficile-Toxin A/B in den Jahren 2007–2011.

	Jahr	2007	2008	2009	2010	2011
Gesamtprobenzahl	alle	3 876	3 666	4 043	4 495	4 921
	negativ	3 726	3 534	3 648	4 192	4 477
	positiv	150	132	395	303	444
Anteil positiver Toxinnachweise		4%	4%	10%	7%	9%



**Abb. 2** Koloskopischer Nachweis einer CDI mit pseudomembranöser Kolitis (rektosigmoidaler Übergang) bei einem 81-jährigen Patienten (Bildquelle: Dr. Christoph Lübbert, Leipzig).



**Abb. 3** Nachweis einer massiven Darmwandverdickung im CT-Abdomen (koronare Rekonstruktion) bei einem 71-jährigen Patienten mit pseudomembranöser Pankolitis (Bildquelle: Dipl.-Med. Tilo Smolny, Radiologische Praxis am Krankenhaus Köthen/Anhalt).

mit einem aussagekräftigen Toxinnachweis gerechnet werden; selbst dann liegt die Sensitivität nur bei ca. 70% [8, 22]. Idealerweise wird der Toxinnachweis durch die gleichzeitige anaerobe Anzucht des Erregers auf speziellen Kulturmedien mit anschließendem Toxinnachweis aus dem Kulturüberstand ergänzt [8, 16, 22, 23]. Durch Kombination der Verfahren lässt sich die Sensitivität auf ca. 90% erhöhen, sodass in ca. 20% der CDI-Fälle trotz eines primär negativen Toxinnachweises im Stuhl über den Erregernachweis die Diagnose gestellt werden kann [8, 22]. Der kulturelle Nachweis ist Voraussetzung für Erregertypisierungen mittels PCR-Ribotypisierung oder Pulsfeldgelelektrophorese, die bislang nur in wenigen Labors standardmäßig durchgeführt werden. Eine bessere Alternative zum alleinigen Screening über den Toxinnachweis ist der Nachweis des C.-difficile-spezifischen Oberflächenantigens Glutamatdehydrogenase (GDH) in Kombination mit der Toxindetektion mittels ELISA/EIA. Dieser kombinierte Test weist eine vergleichbare Sensitivität wie der kulturelle Nachweis toxinbildender C.-difficile-Stämme auf. Ein entsprechendes diagnostisches Vorgehen wird in den aktuellen Richtlinien der Europäischen Gesellschaft für Mikrobiologie und Infektiologie (ESCMID) empfohlen [24]. Als diagnostischer Vorteil ist der hohe negative prädiktive Wert des GDH-Antigen-Tests anzusehen. Am Institut für Medizinische Mikrobiologie der Universität Leipzig erfolgt die Routinediagnostik entsprechend mit einem sogenannten Rapid Enzyme Immunoassay (EIA) für die simultane Detektion des Antigens GDH und der Toxine A und B. Wenn dieser Test ein positives Ergebnis nur für das GDH-Antigen erbringt, wird zusätzlich eine spezifische Sequenzierung toxinkodierender Genabschnitte mittels PCR durchgeführt. Parallel wird immer auch eine Kultur angelegt, gefolgt von einer Erregeridentifizierung. Am Universitätsklinikum Halle (Saale) erfolgt der Nachweis von C. difficile im Stuhl in der Routine ebenfalls mittels spezifischem GDH-Antigen-Test sowie toxinspezifischem EIA. Parallel wird eine Kultur angelegt mit weiterer Erregeridentifizierung.

### Klinisches Beschwerdebild

Das Spektrum der klinischen Symptome von CDI ist breit. Neben einer nur asymptomatischen Besiedlung (Kolonisation) finden sich als Zeichen einer mukosairritativen oder mukosainvasiven Erkrankung wässrig-breiige, zum Teil schleimige und seltener blutige Diarrhöen mit einer initial nur geringen lokalen Schmerzsymptomatik, häufig mit süßlich-fauligem Geruch der abgehenden Stühle [8]. Die Stuhlfrequenz kann dabei leicht 10 Durchfälle pro Tag überschreiten. Gerade bei älteren Patienten sind meist schnell Zeichen einer therapiebedürftigen Exsikkose nachweisbar. Ebenso finden sich subfebrile Temperaturen. Endoskopisch imponieren kolitische Schleimhautveränderungen bis hin zum Vollbild der pseudomembranösen Kolitis (Abb. 2 und 3), vor allem im Bereich von Sigma und Rektum. Allerdings ist sehr viel seltener auch ein isolierter Befall im Bereich des rechten Hemikolons möglich. Das Kolon imponiert bei der körperlichen Untersuchung distendiert, vor allem im linken Unterbauch, wo sich meist ein geringer lokaler Druckschmerz findet [8]. Als prognostisch ungünstig werden das Verschwinden der Kolonperistaltik angesehen, ein plötzlich auftretender Stuhlverhalt, extreme Leukozytosen und/oder hohes Fieber [8]. Schwere Verlaufsformen mit Entwicklung eines toxischen Megakolons und Zeichen einer schweren Sepsis sind möglich, aber zum Glück selten [8]. Dann sollte ergänzend auch eine bildgebende Diagnostik (Röntgen oder Computertomografie des Abdomens) durchgeführt werden, nicht zuletzt, um Spontanperforationen auszuschließen (Abb. 3). Die Laborbefunde entsprechen dem klinischen Schweregrad (Tab. 3). Entzündungszeichen wie Leukozytose und Erhöhung von Akutphaseproteinen sowie Elektrolytverschiebungen stehen im Vordergrund. Bei länger andauernder Symptomatik kann ein enterales Eiweißverlustsyndrom mit Hypalbuminämie auftreten [25].

**Tab. 3** Vorschlag für eine Kategorisierung von CDI in leichte, moderate bis mittelschwere und schwere Verläufe (in Anlehnung an [8, 29]).

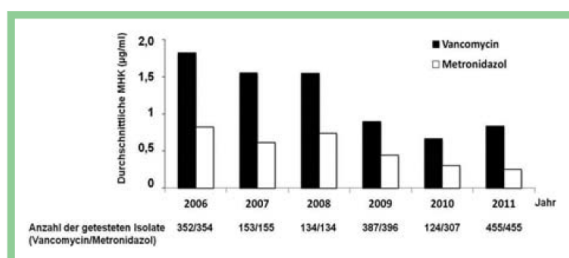
asymptomatische Besiedlung oder minimale klinische Manifestation	moderater bis mittelschwerer Verlauf	schwerer Verlauf (mind. 2 Kriterien erfüllt)
keine Diarrhö	mind. 1 Kriterium der Kategorie „schwerer Verlauf“	sichtbares Korrelat in der CT
oder	oder	und/oder
minimal veränderte Stuhlgewohnheiten (keine feste Stuhlkonsistenz, $\leq 3$ Stuhlentleerungen/d)	Leukozytose $> 12\,000$ bis $< 20\,000/\mu\text{l}$	Sonografie
	oder	und/oder
	Diarrhö ( $\geq 3 \times/\text{d}$ ) und Temperaturerhöhung $\geq 37,5^\circ\text{C}$ , aber $\leq 38,3^\circ\text{C}$	Koloskopie (Wandverdickung, Lumenerweiterung, Pseudomembranen, ausgeprägte Entzündungszeichen) Leukozytose $> 25\,000/\mu\text{l}$ Fieber $> 38,3^\circ\text{C}$ $\geq 10 \times/\text{d}$ Diarrhö mit Exsikkose Kreatininanstieg Hypalbuminämie CDI-Rezidiv

### Medikamentöse Therapie und Prophylaxe

Primärprophylaktisch steht der rationale Einsatz von Antibiotika im Vordergrund. Es ist gut belegt, dass die Reduktion der Antibiotikaanwendungsdichte die Inzidenz von CDI signifikant reduziert [6]. Bei Verdacht oder Nachweis einer CDI sind die Patienten in einem Einzelzimmer mit eigener Nasszelle unterzubringen. Darüber hinaus sind Barrieremaßnahmen einzuhalten, um die Verbreitung der Sporen zu verhindern. Zu diesen gehören Schutzkittel, Einweghandschuhe und sorgfältige Händehygiene [26, 27]. Da die Sporen resistent gegen alkoholische Desinfektionsmittel sind, müssen die Hände nach Kontakt gründlich mit Wasser und Seife gewaschen werden, um die Sporen mechanisch zu entfernen [15]. Inwiefern der Einsatz von chlorhexidinhaltigen Mittel dem alleinigen Händewaschen vorzuziehen ist, bleibt umstritten [15]. Weder die europäischen noch die amerikanische Richtlinie geben eine Isolierungsdauer vor [15, 27]. Wahrscheinlich ist es ausreichend, die Patienten bis zum Sistieren der Durchfälle zu isolieren. In leichten Erkrankungsfällen verschwindet die Symptomatik bereits nach dem Absetzen der verursachenden Antibiotika. Ist dies nicht möglich oder handelt es sich um mittelschwere bis schwere Fälle (für die es jedoch keine einheitlichen klinischen Definitionen gibt), stehen in erster Linie Metronidazol (oral, jedoch auch bei intravenöser Applikation wirksam) und oral gegebenes Vancomycin als Therapie zur Verfügung [7, 8, 20, 22, 28]. Dabei hat sich eine klinische Risikostratifizierung nach Zar et al. [29] bewährt, aus der die Autoren in **Tab. 3** einen Vorschlag für die Kategorisierung von leichten, moderaten bis mittelschweren und schweren Verläufen einer CDI abgeleitet haben. In der Studie von Zar et al. hatten Patienten mit leichten CDI den gleichen Behandlungserfolg, wenn sie mit  $3 \times 500$  mg Metronidazol p.o. oder  $4 \times 125$  mg Vancomycin p.o. behandelt wurden. Bei schweren Verläufen war Vancomycin überlegen [29]. In der täglichen Praxis bietet sich eine Dosierung von  $4 \times 250$  mg Vancomycin als Trinklösung aus Ampullen an (Tagestherapiekosten nach Roter Liste 2012 ca. 30 €). Ebenfalls erhältlich in einer Einzeldosis von 250 mg sind Vancomycin-Enterokapseln, wobei jedoch höhere Tagestherapiekosten von ca. 80 € (Rote Liste 2012) zu berücksichtigen sind. Kontrollierte Studien zur Behandlung von leichten Fällen mit Metronidazol versus Placebo existieren nicht, sodass die Frage, inwiefern leichte CDI überhaupt behandelt werden müssen, oder ob nicht ein alleiniges Absetzen des Antibiotikums

ausreicht, unter dem Gesichtspunkt der evidenzbasierten Medizin nicht zu beantworten ist. Wir möchten an dieser Stelle daran erinnern, dass Metronidazol vollständig im oberen Dünndarm resorbiert wird und antimikrobiell wirksame Medikamentenspiegel nur durch Sekretion im entzündeten Kolon erreicht werden. Die intravenöse Gabe ist der oralen zumindest gleichwertig [30]. Oral gegebenes Vancomycin hingegen erreicht bereits bei einer Dosierung von  $4 \times 125$  mg Konzentrationen im Kolon, die mehr als 1000-fach über der minimalen Hemmkonzentration liegen. Die europäischen Zeitlinien zur Behandlung der CDI empfehlen die Gabe von intravenösem Metronidazol, wenn eine orale Aufnahme nicht möglich ist, bzw. in Kombination mit Vancomycin bei sehr schweren CDI-Fällen [27]. Der Therapieerfolg wird anhand des klinischen Verlaufs beurteilt; Stuhluntersuchungen zur Beurteilung des Therapieerfolgs bei klinischer Besserung sind nicht sinnvoll. In den letzten Jahren gab es zunehmend Berichte über ein Versagen der Standardtherapie mit Metronidazol, sodass vermehrt Vancomycin zum Einsatz kommt [20, 23, 28, 31]. Originaldaten aus dem Universitätsklinikum Leipzig aus den Jahren 2007–2011 zeigen hingegen, dass dieser Trend nicht flächendeckend ist und sich auch nicht zwangsläufig in der mikrobiologischen Austestung widerspiegelt. So scheint die Resistenzlage gegenüber Metronidazol wie Vancomycin am Universitätsklinikum Leipzig weiterhin günstig zu sein. Aus **Abb. 4** wird deutlich, dass die minimalen Hemmkonzentrationen (MHK) der routinemäßig getesteten C.-difficile-Isolate gegenüber Metronidazol und Vancomycin in den Jahren 2007–2011 weitgehend stabil blieben, auch unter Berücksichtigung einer Umstellung der Bewertungsstandards im Labor 2008/2009, die einen Abfall der MHKs suggeriert. Die prophylaktische Wirksamkeit von Probiotika über Modulation der intestinalen Mikroflora und Funktionsbeeinflussung der Darmmukosa ist Gegenstand von laufender Forschung und Arzneimittelentwicklung [8]. Überzeugende Daten aus größeren kontrollierten Studien lagen hierzu bislang kaum vor [32]. Eine aktuelle Metaanalyse einer kanadischen Gruppe konnte aber bei Auswertung von 20 klinischen Studien mit mehr als 3800 Patienten, die parallel zu einer Antibiotikaeinnahme verschiedene Probiotika erhalten hatten, gepoolt eine bis zu 66%ige Risikoreduktion hinsichtlich des Erleidens einer CDI nachweisen [33].





**Abb. 4** Bestimmung der durchschnittlichen minimalen Hemmkonzentrationen (MHKs) für Vancomycin und Metronidazol am Universitätsklinikum Leipzig in den Jahren 2006–2011. Zu berücksichtigen ist dabei, dass es zwischen 2008 und 2009 zu einer Umstellung der Bewertungsstandards (vormals DIN, jetzt EUCAST) gekommen ist, die einen Abfall der mittleren MHKs zur Folge hatte.

## Behandlung von Rezidiven

Trotz klinisch erfolgreicher primärer Therapie kommt es in Deutschland bei ca. 15–20% der CDI-Patienten zu einem Rezidiv der Erkrankung. Mit dem Auftreten hypervirulenter Stämme wurden aus Nordamerika ausbruchsbezogene Rezidivraten von bis zu 40% berichtet [34, 35]. In einem Teil der Fälle handelt es sich möglicherweise um Neuinfektionen, die ohne genaue Erregertypisierung nicht vom echten Rezidiv, das heißt von einer erneuten klinischen Manifestation einer CDI unterschieden werden können. Mittels spezifischer PCR, die eine Sequenzierung toxincodierender Gene ermöglicht, lässt sich nachweisen, dass es sich bei 10–50% der Fälle um Neuinfektionen handelt [12, 13]. Die Risikofaktoren für ein Rezidiv ähneln denen der Primärinfektion [12, 13]. Die derzeitigen Empfehlungen der Infectious Diseases Society of America (IDSA) [15] fordern, das 1. Rezidiv mit der initial antibiotisch eingesetzten Substanz zu behandeln. Bei einem 2. Rückfall soll ein Vancomycin-Reduktionsschema (beginnend mit mindestens  $4 \times 125$  mg p.o., dann wöchentlich Reduktion der Vancomycin-Dosis) durchgeführt werden. Ein mögliches Schema, das bereits erfolgreich von den Autoren angewandt wurde, ist:  $4 \times 125$  mg Vancomycin p.o. pro Tag für 10–14 Tage, gefolgt von  $2 \times 125$  mg Vancomycin p.o. pro Tag für 7 Tage, gefolgt von  $1 \times 125$  mg Vancomycin p.o. pro Tag für 7 Tage, gefolgt von  $1 \times 125$  mg Vancomycin p.o. alle 3 Tage für 2–8 Wochen [15]. Bei einem 3. Rückfall sind Rifaximin p.o. bzw. Tigecyclin i.v. (hierzu sind nur Fallserien bekannt) oder alternative Verfahren wie eine allogene Stuhltransplantation zu erwägen [15]. Eine geringere Rezidivrate bei gleicher Wirksamkeit wie Vancomycin verspricht die Therapie mit dem neuen, nicht resorbierbaren makrozyklischen Antibiotikum Fidaxomicin, das bereits 2011 in den USA und Kanada und Ende 2012 auch in Europa zugelassen wurde. Der breite Einsatz dieses neuen Antibiotikums wird zumindest in den ersten Jahren nach Zulassung sicher durch den hohen Preis von 1600–1800 € (durchschnittlicher Krankenhausabgabepreis) für einen 10-tägigen Behandlungszyklus eingeschränkt sein.

Fidaxomicin weist in vitro eine deutlich höhere Aktivität gegen *C. difficile* als Vancomycin auf und wirkt im Gegensatz zu Vancomycin bakterizid, hinzu kommt ein besserer postantibiotischer Effekt. Minimale intestinale Absorption und geringere Aktivität gegen die physiologische Darmflora als beim Einsatz von Metronidazol oder Vancomycin machen dieses Medikament zu einem vielversprechenden Kandidaten zur Verbesserung und Erweite-

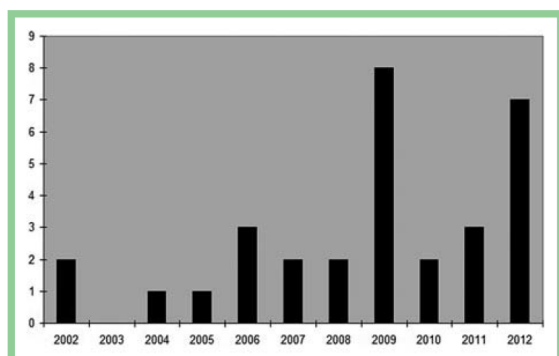
rung der therapeutischen Optionen. Die Zulassungsstudie von Louie et al. beweist mit 7,8 vs. 25,5% erstmalig eine statistisch signifikant geringere Rezidivrate im Vergleich zur Standardtherapie mit Vancomycin bei vergleichbarem Wirksamkeits- und Nebenwirkungsprofil [35]. Allerdings konnte dieser Effekt nur für nicht hypervirulente *C.-difficile*-Stämme gezeigt werden. Bei Vorliegen einer Infektion mit dem in Nordamerika dominierenden hypervirulenten Ribotyp 027 war die Rezidivrate unverändert hoch [35]. Vermutlich ist die insgesamt geringere Rezidivrate unter Fidaxomicin dadurch zu erklären, dass dieses ein engeres antibiotisches Spektrum aufweist, da es z.B. die *Bacteroides*-Gruppe im Darm nicht supprimiert und die intestinale Flora somit insgesamt weniger beeinflusst wird als bei oraler Vancomycin-Gabe. Auch wenn Fidaxomicin kaum aus dem Darm resorbiert wird, kommt es dennoch zu Nebenwirkungen wie Übelkeit (11%), Erbrechen (7%), abdominalen Schmerzen (6%), gastrointestinalen Blutungen (4%), Anämie (2%) oder Neutropenie (2%) [12, 35, 36]. In der aktualisierten Fassung der europäischen Leitlinien von 2014 wird der Einsatz von Fidaxomicin für die Behandlung von CDI-Rezidiven (Empfehlungsgrad B-II) sowie die Primärtherapie schwerer CDI-Verläufe empfohlen (Empfehlungsgrad B-I) [24].

Eine andere, bereits in Phase-III-Studien erfolgreich angewandte therapeutische Option zur Rezidivprophylaxe ist die intravenöse Verabreichung monoklonaler Antikörper gegen Toxin A und B. In dieser Studie konnte mit einer einzigen Infusion der Anteil von Rezidiven von 25 auf 7% gesenkt werden [34]. Mehr noch als die Gabe von Fidaxomicin ist dieser Therapieansatz durch hohe Behandlungskosten limitiert [11, 12, 34].

Schwere Verläufe mit toxischem Megakolon müssen mittels retrograd ins Kolon eingebrachter Vancomycin-Lösung (mindestens 500 mg täglich, am besten kontrolliert unter minimaler Luftinsufflation koloskopisch verabreicht) oder operativ behandelt werden. Eine Alternative zur antibiotischen Therapie von Rezidiven ist die sogenannte allogene Stuhltransplantation oder fäkale Bakterientherapie, der eine größere Fallanalyse von mehr als 300 Patienten sehr gute Behandlungsergebnisse auch bei mehrfachem CDI-Rezidiv bescheinigt [37]. Eine langfristige Erfolgsrate von ca. 80–90% wurde kürzlich durch eine Interimsanalyse einer monozentrischen Studie aus den Niederlanden bestätigt, bei der Spenderstuhl bei 16 Patienten kontrolliert über eine nasoduodenale Sonde verabreicht wurde. Die klinische Erfolgsrate gegenüber der Standardtherapie mit Vancomycin lag bei 81 vs. 31% [38].

## Chirurgische Therapie

Die chirurgische Therapie ist nur bei einer Minderheit der CDI-Patienten mit fulminantem Verlauf notwendig, dessen Häufigkeit bei 0,2–7% liegt. In einer Metaanalyse von 18 retrospektiven Beobachtungsstudien betrug die Operationsfrequenz bei CDI-Patienten durchschnittlich 1,1% [39]. Insgesamt scheint die Operationsfrequenz innerhalb aller CDI-Fälle deutlich zugenommen zu haben (Abb. 5). Die Letalität der operativen Therapie ist mit 35–70% außerordentlich hoch [40–45]. Die verfügbaren Erkenntnisse über die Ursachen stammen jedoch nur aus retrospektiven Beobachtungsstudien. Naturgemäß ist eine prospektive Randomisierung nicht möglich. Anhand von Metaanalysen können jedoch ansatzweise Handlungsempfehlungen abgeleitet werden. Zwei Hauptkriterien scheinen demnach den Erfolg der chirurgischen Therapie zu bestimmen: der Zeitpunkt und die Art des Eingriffs.



**Abb. 5** Operationshäufigkeit mit der Indikation einer fulminanten Clostridium-difficile-assoziierten Kolitis am Universitätsklinikum Halle (Saale) 2002–2012.

Zahlreiche Studien deuten darauf hin, dass der Übergang von einer konservativ beherrschbaren zu einer fulminant-lebensbedrohlichen CDI in nur 4–6 Tagen abläuft [42, 46–50]. Die hohe postoperative Letalität erklärt sich zum Teil durch eine verspätete Kolektomie. Lamontagne et al. konnten anhand von 200 Patienten nachweisen, dass die Letalitätsrate bei frühem chirurgischen Vorgehen signifikant gesenkt werden konnte [42].

Kontrovers diskutierte negative Prädiktoren, die solch raschen Verlauf und konsekutiv auch den Erfolg einer Operation schon bei Diagnosestellung anzeigen können, sind Alter, Immunsuppression, CED, Leukozytose und Laktat-Anstieg. Ebenfalls diskutierte Faktoren wie prolongierte Katecholamintherapie, präoperative Intubation, akutes Nierenversagen und Multiorganversagen charakterisieren bereits den fulminanten Verlauf selbst und OP-Indikationsstellungen in dieser Phase sind mit höchsten Mortalitätsraten verbunden [51–53].

Während Leukozytenzahlen von 50 000/μl eine nahezu immer infauste Prognose anzeigen, existiert für den präfulminanten Krankheitsverlauf kein definierter Cut-off-Wert. In einer Metaanalyse von 1433 Patienten stellte die Leukozytose keinen prädiktiven Wert hinsichtlich des Überlebens dar [39, 50]. Andere Autoren hingegen postulieren Cut-off-Werte von 16 000/μl, 20 000/μl bzw. 25 000/μl bei Diagnosestellung [48, 51–55]. Ob man jedoch in jedem Falle bei einer initialen Leukozytose von 16 000/μl die Indikation zur Operation stellen sollte, bleibt offen. Ebenfalls umstritten ist der Einfluss des Alters. Zwei größere Metaanalysen waren in ihren uni- und multivariaten Analysen dahingehend diskrepant [39, 50]. Ebenfalls uneinheitlich wird der Faktor Laktat bewertet. Es scheint, dass ein Laktat-Wert von >5 mmol/l mit einer geringeren Überlebenswahrscheinlichkeit assoziiert ist [49, 54].

Letztlich stellt keiner dieser genannten Faktoren eine *Conditio sine qua non* für eine Operation dar. Aufgrund des raschen Verlaufs und der Absenz verwendbarer Prädiktoren sollte eine engmaschige klinische und paraklinische Überwachung von CDI-Patienten erfolgen. Jegliche klinische und paraklinische Veränderung in Richtung peritonealer Reizung, Nierenversagen, pulmonaler Insuffizienz, Desorientiertheit sowie Leukozyten- bzw. Anstieg des C-reaktiven Proteins sollte die sofortige Durchführung einer Kontrastmittel-Computertomografie nach sich ziehen. Bestehen Zweifel am Leukozytenverlauf, können weitere Infektionsparameter wie Procalcitonin (PCT) und Interleukin-6 (IL-6) hinzugezogen werden. Bestätigt sich hier die Diagnose einer fulmi-

nanten CDI, muss notfallmäßig die Kolektomie durchgeführt werden. Gerade in diesem Setting führt eine Endoskopie zu einer unnötigen Verzögerung. Zudem kann sie einen nicht unerheblichen Anteil an falsch-negativen Befunden von 10–25% aufweisen [40, 49].

Die Standardoperation bei therapierefraktären CDI ist unverändert die subtotale Kolektomie mit endständigem Ileostoma (SCEI). Dieses Vorgehen ist der meist notfallmäßigen Indikation und der Schwere des Krankheitsbilds geschuldet. In der Metaanalyse von Bhangu et al. konnten im Zeitraum von 1986 bis 2011 nur 79 von insgesamt über 1400 Patienten (5,6%) mit einer Segmentresektion und Anlage einer Kolondiversion identifiziert werden, die überwiegende Mehrheit wurde subtotal kolektomiert [39]. In 4 Fällen wurde eine Anastomose angelegt, diese Patienten sind alle verstorben. Ein Rezidiv mit Notwendigkeit der Reoperation erlitten 16% der nicht kolektomierten Patienten. Interessanterweise war die Letalitätsrate dieser 75 Patienten mit Diversionsstoma nicht höher als in der Kolektomiegruppe. Neben der technischen Variante der Kolondiversion ist ein weiterer interessanter Ansatz die sog. „blowhole“ Kolo- bzw. Ileostomie, die laparoskopisch angelegt werden kann und eine intensive antegrade Vancomycin-Lavage erlaubt. Diese Technik ist historisch schon als Zökostomie bei Ileus bekannt. Eine aktuelle retrospektive Analyse von 42 Patienten zeigte im Vergleich zu einer historischen Kontrollgruppe eine Verringerung der Mortalität von 50 auf 20%, wobei in 93% das Kolon erhalten werden konnte [52]. Eine weitere kolonsparende Methode ist die Anlage eines Diversionsstomas. Auch hier sind die Ergebnisse denen der subtotalen Kolektomie nicht unterlegen [49, 52, 53, 56]. Es ist also im Einzelfall zu überlegen, ob bei rechtzeitiger Indikationsstellung ein kolonerhaltendes Verfahren angestrebt werden kann. Bei Miller et al. konnte immerhin in 20% der Fälle eine Rückverlegung des Stomas erreicht werden. Dagegen spricht jedoch die sehr schlechte Langzeitprognose der operierten Patienten. Die wenigen Daten hierzu deuten auf eine 5-Jahres-Überlebensrate von unter 20% hin [57]. Verwertbare Daten zur Lebensqualität bzw. Funktionalität, welche die Frage des Kolonerhalts beeinflussen würden, existieren nicht.

Zusammenfassend können folgende „best-“ bzw. „worst-case“-Szenarien formuliert werden:

„Best case“: Es besteht seit 4–6 Tagen eine therapierefraktäre CDI bei einem Patienten unter 75 Jahren und einer realistischen Lebenserwartung von über 5 Jahren. Es besteht kein Organversagen, präoperative Intubation oder Peritonitis. Hier könnte eine Loop-Ileostomie oder eine Diversionsekolektomie angestrebt werden.

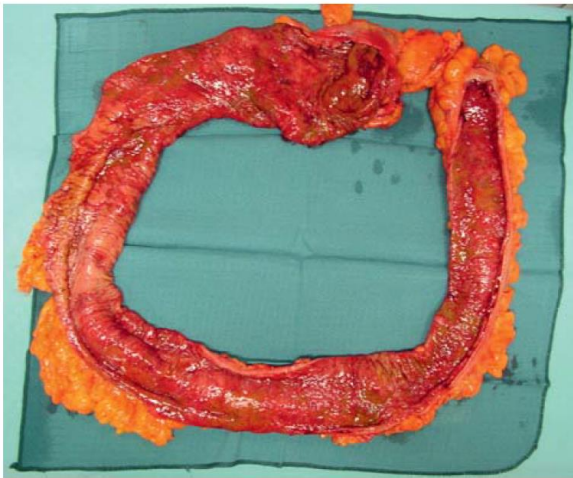
„Worst case“: Es besteht das Vollbild einer fulminanten CDI mit Organ- bzw. Multiorganversagen. Hier muss notfallmäßig eine subtotale Kolektomie mit Anlage eines endständigen Ileostomas erfolgen (● Abb. 6).

Ein Sonderfall stellt das akute Abdomen ohne vorherige Diagnosestellung einer CDI dar. Hier kann anhand des intraoperativen Kolonbefundes (Nekrosen?) auch zugunsten des Kolonerhalts mit anschließender intensiver konservativer Therapie entschieden werden (● Abb. 7).

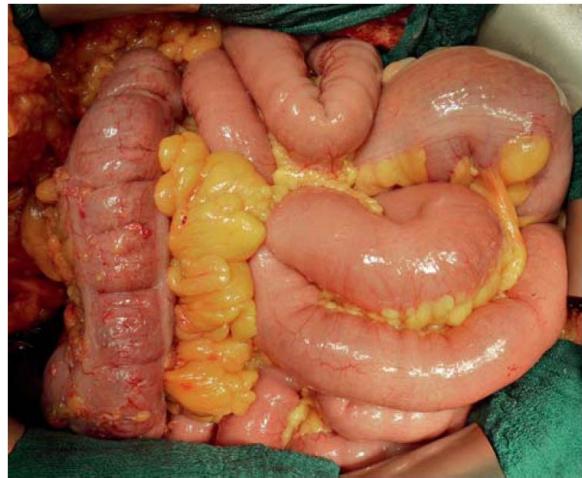
## Prävention und Meldepflicht

▼  
Erfolge im Sinne einer Reduktion der Erkrankungshäufigkeit sind (ähnlich wie bei MRSA-Infektionen) abhängig von einem rationalen Antibiotikaverordnungsverhalten mit strenger Indikationsstellung, möglichst gezielter Verwendung von Substanzen mit





**Abb. 6** Kolonresektat nach subtotaler Kolektomie bei fulminanter CDI eines 75-jährigen Patienten (Bildquelle: Dr. Endres John, Halle).



**Abb. 7** Intraoperativer Situs eines 70-jährigen Patienten mit akutem Abdomen und ohne präoperative konservative Therapie. Es bestand eine Clostridium-difficile-assoziierte Kolitis des Colon transversum. Die Operation wurde als Lavage ohne Kolonresektion beendet. Unter konservativer Therapie kam es zur vollständigen Abheilung (Bildquelle: Dr. Endres John, Halle).

schmalem Wirkspektrum und konsequent umgesetzten krankenhaushygienischen Maßnahmen, die den gezielten Einsatz von sporoziden Flächendesinfektionsmitteln (Sauerstoffabspalter, Peressigsäure) einschließen [8,9,22]. Bei gehäuft auftretenden nosokomialen CDI ist nach dem Infektionsschutzgesetz eine nicht namentliche Meldung an das lokale Gesundheitsamt durch den behandelnden Arzt erforderlich (§ 6 Abs. 3 IfSG). Schwere rezurrente Infektionen, intensivpflichtige oder letale Verläufe, Verläufe mit toxischem Megakolon und/oder der Nachweis des Ribotyps 027 müssen namentlich gemeldet werden. In diesem Zusammenhang ist ein endoskopischer oder histologischer Nachweis einer CDI ausreichend (§ 6 Abs. 31, Nr. 5a IfSG).

### Zusammenfassung der klinischen Kernaussagen

- ▶ Toxinbildende Clostridium-difficile-Stämme gelten weltweit als häufigste Erreger von antibiotikaassoziierten Darmerkrankungen und nosokomialer Diarrhö.
- ▶ Die Einnahme von Antibiotika bleibt für die meisten Patienten der Hauptrisikofaktor für das Erleiden einer symptomatischen CDI. Möglicherweise erhöht sich dieses Risiko durch bestimmte Antibiotikakombinationstherapien (Betalaktam-Antibiotika, insbesondere Cephalosporine, zusammen mit Fluorchinolonen) mit besonders „breitem“ Wirkspektrum.
- ▶ Ein zunehmender Anteil der registrierten CDI entwickelt sich insbesondere bei immunsupprimierten Patienten ohne vorangegangene Antibiotikagabe. Die genauen Gründe hierfür sind noch unklar, jedoch scheint nach aktuellen Literaturangaben [7] die geänderte Virulenz „neuer“ C.-difficile-Stämme eine wichtige Rolle zu spielen.
- ▶ In Krankenhäusern und Pflegeeinrichtungen stellt die Vermeidung von CDI in erster Linie eine Herausforderung an das Hygienemanagement dar und erfordert einen möglichst gezielten wie zurückhaltenden Einsatz von Antibiotika.
- ▶ Protonenpumpeninhibitoren (PPI) erhöhen das CDI-Risiko signifikant. Eine kritische Prüfung der PPI-Indikation ist daher für alle Patientengruppen zu fordern.

- ▶ Fidaxomicin ist ein neues, oral verabreichtes Antibiotikum, das die bisher bestehenden Therapieoptionen erweitert.
- ▶ Größere Fallserien und erste kontrollierte Studien weisen darauf hin, dass die Wiederherstellung einer Eubiose im Kolon von durch rezidivierende CDI schwerst kompromittierten Patienten mittels Stuhltransplantation von gesunden Spendern eine hochwirksame Alternative zur antibiotischen Therapie von CDI darstellt, die bislang aber keinen Eingang in den klinischen Alltag gefunden hat.
- ▶ Im Falle des ausbleibenden Therapieerfolgs muss frühzeitig der Chirurg hinzugezogen werden. Standardeingriff ist die subtotale Kolektomie mit endständigem Ileostoma. Bei Patienten mit adäquater Lebenserwartung und ohne Organversagen kann ein kolonerhaltendes bzw. -sparendes Verfahren erwogen werden.

**Interessenkonflikt:** Nein

### Institute

- <sup>1</sup> Department für Innere Medizin, Neurologie und Dermatologie, Klinik für Gastroenterologie und Rheumatologie, Universität Leipzig, Leipzig, Deutschland
- <sup>2</sup> Chirurgie, Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg, Halle/Saale, Deutschland
- <sup>3</sup> Institut für Medizinische Mikrobiologie, Universität Leipzig, Leipzig, Deutschland
- <sup>4</sup> Fachbereich Infektions- und Tropenmedizin, Klinik für Gastroenterologie und Rheumatologie, Universitätsklinikum Leipzig AöR, Leipzig, Deutschland

### Literatur

- 1 Hall IC, O'Toole E. Intestinal flora in newborn infants with description of a new pathogenic anaerobe. *Am J Dis Child* 1935; 49: 390–402
- 2 Bartlett JG, Chang TW, Gurwith M et al. Antibiotic-associated pseudomembranous colitis due to toxin-producing clostridia. *N Engl J Med* 1978; 298: 531–534
- 3 Larson HE, Price AB, Honour P et al. Clostridium difficile and the aetiology of pseudomembranous colitis. *Lancet* 1978; 1: 1063–1066
- 4 Kyne L, Hamel MB, Polavaram R et al. Health care costs and mortality associated with nosocomial diarrhea due to Clostridium difficile. *Clin Infect Dis* 2002; 34: 346–353
- 5 Vonberg RP, Reichardt C, Behnke M et al. Costs of nosocomial Clostridium difficile-associated diarrhoea. *J Hosp Infect* 2008; 70: 15–20



- 6 Hensgens MP, Goorhuis A, Dekkers OM *et al.* Time interval of increased risk for Clostridium difficile infection after exposure to antibiotics. *J Antimicrob Chemother* 2011; 67: 742–748
- 7 Bauer MP, Notermans DW, van Benthem BH *et al.* Clostridium difficile infection in Europe: a hospital-based survey. *Lancet* 2011; 377: 63–73
- 8 Grünewald T, Kist M, Muttters R *et al.* [Clostridium difficile infection]. *Dtsch Med Wochenschr* 2010; 135 699–703
- 9 Reichardt C, Chaberny IF, Kola A *et al.* [Dramatic increase of Clostridium difficile-associated diarrhea in Germany: has the new strain PCR-ribotype 027 already reached us?]. *Dtsch Med Wochenschr* 2007; 132: 223–228
- 10 Burckhardt F, Friedrich A, Beier D *et al.* Clostridium difficile surveillance trends, Saxony, Germany. *Emerg Infect Dis* 2008; 14: 691–692
- 11 DuPont HL. The search for effective treatment of Clostridium difficile infection. *N Engl J Med* 2011; 364: 473–475
- 12 Lo Vecchio A, Zacur GM. Clostridium difficile infection: an update on epidemiology, risk factors, and therapeutic options. *Curr Opin Gastroenterol* 2012; 28: 1–9
- 13 Kuijper EJ, Coignard B, Tull P. Emergence of Clostridium difficile-associated disease in North America and Europe. *Clin Microbiol Infect* 2006; 12 (Suppl. 6): S2–S18
- 14 Aldeyab MA, Kearney MP, Scott MG *et al.* An evaluation of the impact of antibiotic stewardship on reducing the use of high-risk antibiotics and its effect on the incidence of Clostridium difficile infection in hospital settings. *J Antimicrob Chemother* 2012; 67: 2988–2996
- 15 Cohen SH, Gerding DN, Johnson S *et al.* Clinical practice guidelines for Clostridium difficile infection in adults: 2010 update by the society for healthcare epidemiology of America (SHEA) and the infectious diseases society of America (IDSA). *Infect Control Hosp Epidemiol* 2010; 31: 431–455
- 16 Ackermann G. Clostridium difficile – Aktueller Stand. Teil I: Epidemiologie, Pathogenese, Diagnostik, Therapie, Immunologie und Prophylaxe. *Mikrobiologie* 2004; 14: 123–129
- 17 Raveh D, Rabinowitz B, Breuer GS. Risk factors for Clostridium difficile toxin-positive nosocomial diarrhoea. *Int J Antimicrob Agents* 2006; 28: 231–237
- 18 Morteau O, Castagliuolo I, Mykoniatis A *et al.* Genetic deficiency in the chemokine receptor CCR1 protects against acute Clostridium difficile toxin A enteritis in mice. *Gastroenterology* 2002; 122: 725–733
- 19 Paredes-Sabja D, Sarker MR. Adherence of Clostridium difficile spores to Caco-2 cells in culture. *J Med Microbiol* 2012; 61: 1208–1218
- 20 Johnson S. Recurrent Clostridium difficile infection: a review of risk factors, treatments, and outcomes. *J Infect* 2009; 58: 403–410
- 21 Lübbert C, Johann C, Kekulé AS *et al.* Immunsuppressive Behandlung als Risikofaktor für das Auftreten einer Clostridium difficile-Infektion (CDI). *Z Gastroenterol* 2013; 51: 1251–1258
- 22 Robert Koch-Institut. Ratgeber Infektionskrankheiten – Merkblätter für Ärzte: Clostridium difficile. *Epidemiol Bull* 2009; 24: 233–239
- 23 Bauer MP, van Dissel JT, Kuijper EJ. Clostridium difficile: controversies and approaches to management. *Curr Opin Infect Dis* 2009; 22: 517–524
- 24 Debast SB, Bauer MP, Kuijper EJ. European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID): Update of the treatment guidance document for Clostridium difficile-infection (CDI). *Clin Microbiol Infect* 2014; 20 (Suppl. 2): 1–26
- 25 Dansinger ML, Johnson S, Jansen PC *et al.* Protein-losing enteropathy is associated with Clostridium difficile diarrhea but not with asymptomatic colonization: a prospective, case-control study. *Clin Infect Dis* 1996; 22: 932–937
- 26 RKI. Empfehlungen des Robert Koch-Institutes zu Hygienemaßnahmen bei Patienten mit Durchfällen aufgrund von toxinbildendem Clostridium difficile, Stand Dezember 2008. Im Internet: [http://www.rki.de/DE/Content/Infekt/Krankenhaushygiene/Erreger\\_ausgewaehlt/Clostridium.html](http://www.rki.de/DE/Content/Infekt/Krankenhaushygiene/Erreger_ausgewaehlt/Clostridium.html); Stand: 07.04.2013
- 27 Bauer MP, Kuijper EJ, van Dissel JT. European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID): treatment guidance document for Clostridium difficile infection (CDI). *Clin Microbiol Infect* 2009; 15: 1067–1079
- 28 Gerding DN, Muto CA, Owens Jr. RC. Treatment of Clostridium difficile infection. *Clin Infect Dis* 2008; 46 (Suppl. 1): S32–S42
- 29 Zar FA, Bakkanagari SR, Moorthi KM *et al.* A comparison of vancomycin and metronidazole for the treatment of Clostridium difficile-associated diarrhea, stratified by disease severity. *Clin Infect Dis* 2007; 45: 302–307
- 30 Pepin J. Vancomycin for the treatment of Clostridium difficile Infection: for whom is this expensive bullet really magic? *Clin Infect Dis* 2008; 46: 1493–1498
- 31 Nelson R. Antibiotic treatment for Clostridium difficile-associated diarrhea in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; (9): CD004610
- 32 Pillai A, Nelson R. Probiotics for treatment of Clostridium difficile-associated colitis in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2008; (1): CD004611
- 33 Johnston BC, Ma SS, Goldenberg JZ *et al.* Probiotics for the prevention of Clostridium difficile-associated diarrhea: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med* 2013; 157: 878–888
- 34 Lowy I, Molrine DC, Leav BA *et al.* Treatment with monoclonal antibodies against Clostridium difficile toxins. *N Engl J Med* 2010; 362: 197–205
- 35 Louie TJ, Miller MA, Mullane KM *et al.* Fidaxomicin versus vancomycin for Clostridium difficile infection. *N Engl J Med* 2011; 364: 422–431
- 36 Lübbert C. Fidaxomicin als Alternative zu Vancomycin bei Clostridium difficile-Infektion. *Gastroenterologie up2date* 2011; 7: 74–75
- 37 Brandt LJ, Aroniadis OC, Mellow M *et al.* Long-term follow-up of colonoscopic fecal microbiota transplant for recurrent Clostridium difficile infection. *Am J Gastroenterol* 2012; 107: 1079–1087
- 38 van Nood E, Vrieze A, Nieuwdorp M *et al.* Duodenal infusion of donor feces for recurrent Clostridium difficile. *N Engl J Med* 2013; 368: 407–415
- 39 Bhangu A, Nepogodiev D, Gupta A *et al.* Systematic review and meta-analysis of outcomes following emergency surgery for Clostridium difficile colitis. *Br J Surg* 2012; 99: 1501–1513
- 40 Dallal RM, Harbrecht BG, Boujoukas AJ *et al.* Fulminant Clostridium difficile: an underappreciated and increasing cause of death and complications. *Ann Surg* 2002; 235: 363–372
- 41 Koss K, Clark MA, Sanders DS *et al.* The outcome of surgery in fulminant Clostridium difficile colitis. *Colorectal Dis* 2006; 8: 149–154
- 42 Lamontagne F, Labbe AC, Haeck O *et al.* Impact of emergency colectomy on survival of patients with fulminant Clostridium difficile colitis during an epidemic caused by a hypervirulent strain. *Ann Surg* 2007; 245: 267–272
- 43 Jaber MR, Olafsson S, Fung WL *et al.* Clinical review of the management of fulminant clostridium difficile infection. *Am J Gastroenterol* 2008; 103: 3195–3203; quiz 3204
- 44 Pepin J, Vo TT, Boutros M *et al.* Risk factors for mortality following emergency colectomy for fulminant Clostridium difficile infection. *Dis Colon Rectum* 2009; 52: 400–405
- 45 Carchman EH, Peitzman AB, Simmons RL *et al.* The role of acute care surgery in the treatment of severe, complicated Clostridium difficile-associated disease. *J Trauma Acute Care Surg* 2012; 73: 789–800
- 46 Synnott K, Mealy K, Merry C *et al.* Timing of surgery for fulminating pseudomembranous colitis. *Br J Surg* 1998; 85: 229–231
- 47 Longo WE, Mazuski JE, Virgo KS *et al.* Outcome after colectomy for Clostridium difficile colitis. *Dis Colon Rectum* 2004; 47: 1620–1626
- 48 Ali SO, Welch JP, Dring RJ. Early surgical intervention for fulminant pseudomembranous colitis. *Am Surg* 2008; 74: 20–26
- 49 Byrn JC, Maun DC, Gingold DS *et al.* Predictors of mortality after colectomy for fulminant Clostridium difficile colitis. *Arch Surg* 2008; 143: 150–154; discussion 155
- 50 Butala P, Divino CM. Surgical aspects of fulminant Clostridium difficile colitis. *Am J Surg* 2010; 200: 131–135
- 51 Sailhamer EA, Carson K, Chang Y *et al.* Fulminant Clostridium difficile colitis: patterns of care and predictors of mortality. *Arch Surg* 2009; 144: 433–439; discussion 439–440
- 52 Neal MD, Alverdy JC, Hall DE *et al.* Diverting loop ileostomy and colonic lavage: an alternative to total abdominal colectomy for the treatment of severe, complicated Clostridium difficile associated disease. *Ann Surg* 2011; 254: 423–427; discussion 427–429
- 53 Nassour I, Carchman EH, Simmons RL *et al.* Novel management strategies in the treatment of severe Clostridium difficile infection. *Adv Surg* 2012; 46: 111–135
- 54 Greenstein AJ, Byrn JC, Zhang LP *et al.* Risk factors for the development of fulminant Clostridium difficile colitis. *Surgery* 2008; 143: 623–629
- 55 Ricciardi R, Harriman K, Baxter NN *et al.* Predictors of Clostridium difficile colitis infections in hospitals. *Epidemiol Infect* 2008; 136: 913–921
- 56 Al-Abed YA, Gray EA, Rothnie ND. Outcomes of emergency colectomy for fulminant Clostridium difficile colitis. *Surgeon* 2010; 8: 330–333
- 57 Miller AT, Tabrizian P, Greenstein AJ *et al.* Long-term follow-up of patients with fulminant Clostridium difficile colitis. *J Gastrointest Surg* 2009; 13: 956–959

### 3.4 Nicht-antibiotische Behandlung von CDI-Rezidiven mittels fäkaler Bakterientherapie („Stuhltransplantation“)

Das Therapieprinzip der Stuhlübertragung wurde bereits während der Östlichen Jin-Dynastie in China im 4. Jahrhundert bei Durchfallerkrankungen erfolgreich angewandt [16]. Seit seiner Erstbeschreibung für die Therapie der pseudomembranösen Kolitis im Jahr 1958 durch Eiseman et al. [84] hat sich die Zahl der Original- und Übersichtsarbeiten vervielfacht (**Tabelle 1**). Besondere Aufmerksamkeit erfährt diese experimentelle Therapieform, nachdem eine kontrollierte randomisierte Studie bei Patienten mit multiplen Rezidiven aufgrund signifikanter Überlegenheit der „Stuhltransplantation“ zur konventionellen Therapie bereits nach Einschluss von 43 Patienten frühzeitig beendet werden konnte [83].

Insgesamt wurden in **Tabelle 1** im Rahmen einer selektiven Literaturrecherche 543 Fälle mit einer Therapieansprechrate von 89% erfasst. Im gepoolten Vergleich der unterschiedlichen Verfahren zur Stuhlübertragung schneidet die koloskopische Stuhlübertragung dabei mit einer langfristigen Therapieansprechrate von 92% statistisch signifikant besser ab als die Applikation via nasogastrale bzw. nasoduodenale Sonde (82%,  $p = 0,005$ ) [16]. Für die koloskopische Stuhlübertragung spricht neben der höheren Erfolgsrate die bessere Akzeptanz sowie die Vermeidung einer bakteriellen Dünndarmkontamination mit Fäkalkeimen. Über den oberen Gastrointestinaltrakt sollen nicht mehr als 200 ml appliziert werden [16], bei der retrograden Applikation zeigen größere Suspensionsmengen ( $\geq 500$  ml) ein besseres Ansprechen als kleinere ( $\leq 200$  ml) (97% versus 80%) [16]. Innerhalb der ersten beiden Wochen nach Stuhlübertragung etabliert sich eine hochdiverse protektive Spenderflora mit Prädominanz natürlicher *Bacteroides*-Spezies [85].

**Tabelle 1:** Selektive Literaturrecherche zur „Stuhltransplantation“ bei rezidivierender CDI. Zusammenschau aller bislang publizierten Studien und größeren Fallserien und kumulative Analyse.

Referenz, Jahr	Land	Pat. (n)	Therapie- erfolge (n)	Ansprech- rate (%)	Methode	Studiendesign
Eiseman et al., 1958	USA	4	4	100%	rektaler Einlauf	Fallserie
Bowden et al., 1981	USA	16	14	88%	rektaler Einlauf (14 Patienten) nasoduodenale Sonde (2 Patienten)	Fallserie
Tvede et al., 1989	Dänemark	6	5	83%	rektaler Einlauf	Fallserie
Paterson et al., 1994	Australien	7	7	100%	rektaler Einlauf	Fallserie
Lund-Tønnesen et al., 1998	Norwegen	18	15	83%	Koloskopie	Fallserie
Gustafsson et al., 1998	Schweden	9	9	100%	rektaler Einlauf	Fallserie
Aas et al., 2003	USA	18	15	83%	nasoduodenale Sonde	Fallserie
Nieuwdorp et al., 2008	Niederlande	7	7	100%	Koloskopie	Fallserie
MacConnachie et al., 2009	UK	15	11	73%	nasogastrale Sonde	Fallserie
Rubin et al., 2009	USA	12	10	83%	nasogastrale Sonde	Fallserie
Rohlke et al., 2010	USA	19	19	100%	Koloskopie	Fallserie
Yoon et al., 2010	USA	12	12	100%	Koloskopie	Fallserie
Garborg et al., 2010	Norwegen	40	33	83%	Duodenoskopie (38 Patienten) Koloskopie (2 Patienten)	retrospektive Beobachtungsstudie
Silverman et al., 2010	Kanada	7	7	100%	rektaler Einlauf	Fallserie
Polak et al., 2011	Tschechien	15	12	78%	Koloskopie	prospektive Beobachtungsstudie
Mellow MH et al., 2011	USA	13	11	85%	Koloskopie	Fallserie
Kassam et al., 2012	USA	27	25	93%	rektaler Einlauf	Fallserie
Brandt et al., 2012	USA	77	70	91%	Koloskopie	retrospektive Beobachtungsstudie
Hamilton et al., 2012	USA	43	37	86%	Koloskopie	retrospektive Beobachtungsstudie
Kelly et al., 2012	USA	26	24	92%	Koloskopie	retrospektive Beobachtungsstudie
Mattila et al., 2012	Finnland	70	66	94%	Koloskopie	retrospektive Beobachtungsstudie
Jorup-Rönström et al., 2012	Schweden	32	22	69%	rektaler Einlauf (27 Patienten) Koloskopie (5 Patienten)	retrospektive Beobachtungsstudie

Maire, 2012	Frankreich	34	34	100%	Koloskopie	prospektive Beobachtungsstudie
van Nood et al., 2013	Niederlande	16	15	94%	nasoduodenale Sonde	randomisierte kontrollierte Studie
<b>Gesamtdaten (gepoolt)</b>		<b>543</b>	<b>484</b>	<b>89%</b>		
<i>Antegrade Applikation (nasogastrale/nasoduodenale Sonde)</i>		101	83	82%		
<i>Retrograde Applikation</i>		442	401	91%*		
<i>a) mittels Koloskopie</i>		341	313	92%**		
<i>b) als rektaler Retentionseinlauf</i>		101	88	87%		

\* $p = 0,013$ , \*\* $p = 0,005$ ; die statistische Untersuchung der retrograden im Vergleich zur antegraden Applikation wurde mit zweiseitigem Chi-Quadrat-Test nach Pearson durchgeführt.



Bei strenger Indikationsstellung, sorgfältiger Spenderauswahl und einem protokollbasierten Therapieschema ist die Methode als individueller Heilversuch in erfahrenen gastroenterologischen Zentren realisierbar [109]. Hinsichtlich möglicher Langzeitriskien trotz adäquaten Spenderscreenings (z.B. durch Gewebe- und Gentransfer) sind derzeit keine Daten verfügbar, und auch juristische Aspekte (z.B. Haftungsfragen) sind nicht hinreichend geklärt, so dass die Stuhlübertragung als Therapie der Wahl derzeit nicht in Frage kommt. Trotz Empfehlungsgrad A in den entsprechenden Europäischen Leitlinien [86] ist eine Kostenübernahme durch die Krankenkassen noch problematisch.

Die Durchführung nach standardisierten Protokollen mit Patienteneinschluss in ein nationales „Stuhltransplantations-Register“ (entsprechende Vorarbeiten innerhalb der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten, DGVS, sind hierzu unter Beteiligung des Autors bereits erfolgt) sollte Ziel für alle Behandler sein. Gemeinnützig arbeitende „Stuhlbanken“ wie OpenBiome ([www.openbiome.org](http://www.openbiome.org)) in Nordamerika zeigen, dass die Anwendung vereinfacht und standardisiert werden kann [87,88].

Langfristiges Ziel ist die orale Applikation standardisierter Bakterienpräparationen [16,87,88], die in Zukunft die „Stuhltransplantation“ ersetzen sollen; entsprechende Präparate befinden sich bereits in Entwicklung [87,88].

## 4 HYGIENEMASSNAHMEN UND AUSBRUCHSMANAGEMENT

### 4.1 Verlauf des Leipziger KPC-Ausbruchs (2010 bis 2013)

Das enorme Potential von multiresistenten *Enterobacteriaceae*, den Krankenhausalltag gerade auf Intensivstationen aufgrund des beträchtlichen Transmissionsrisikos sowie der hohen Letalität bei Progression einer Kolonisation zur Infektion zu verändern, lässt sich anhand der Auswertung des KPC-Ausbruchsgeschehens im Universitätsklinikum Leipzig beispielhaft belegen [15,24,25,61,69].

Ab Juli 2010 ereignete sich dort der bislang größte in Deutschland bekannt gewordene KPC-Ausbruch [24,25,30,89], bei dem bis April 2013 insgesamt 103 Patienten mit einem KPC-2 produzierenden *Klebsiella pneumoniae*-Stamm (KPC-2-KP) kolonisiert (58%) oder infiziert (42%) wurden [24,69]. Der Ausbruch ereignete sich im Anschluss an die stationäre Übernahme eines 66-jährigen Patienten, der mit einer nosokomialen Pneumonie aus einem Krankenhaus in Rhodos, Griechenland, wo KPC-produzierende Klebsiellen-Stämme hochendemisch sind [90], ans Universitätsklinikum Leipzig verlegt wurde. Der Patient wurde zunächst beatmungspflichtig auf die internistische Intensivstation übernommen. Nach Verlegung des Patienten auf eine Normalstation - zu einem Zeitpunkt, als die genaue mikrobiologische Typisierung des aus Griechenland mitgebrachten Erregers noch nicht bekannt war - kam eine fatale Infektionskette in Gang, die in den folgenden 32 Monaten überwiegend Patienten der interdisziplinären operativen Intensivstation betraf. Systematische molekulargenetische Untersuchungen von KPC-2-KP-Ausbruchsisolaten mittels Hochdurchsatzsequenzierung legen nahe, dass im Einzelfall eine einzige Nacht in einem Mehrbettzimmer, das mit einem später KPC-positiv getesteten Patienten belegt war, für eine Erregerübertragung auf weitere Patienten ausgereicht hat [25].

Als wichtigste Risikofaktoren für eine nosokomiale KPC-2-KP Transmission wurden dabei antibiotische Breitbandbehandlung, große abdominal- oder leberchirurgische Eingriffe, niedriger funktioneller Status, hohe Anzahl von Komorbiditäten (insbesondere Malignomerkrankungen), kontinuierliche Immunsuppression, Vorhandensein von invasiven Zugängen und langer oder wiederholter ITS-Aufenthalt identifiziert [24,69]. 90% der Patienten hatten eine antimikrobielle Therapie mit Cephalosporinen der dritten Generation, Piperacillin/Tazobactam, Fluorchinolonen und/oder Carbapenemen während ihres aktuellen Krankenhausaufenthalts erhalten. Carbapeneme kamen bei 38% der Patienten zur Anwendung [69].

Die mittlere Dauer des Krankenhausaufenthaltes aller 103 von KPC-2-KP betroffenen Patienten betrug 44 Tage (Bereich 2-266) [24,69]. Es handelte sich in 52% der Fälle um

primär chirurgisch versorgte Patienten und in 48% der Fälle um konservativ behandelte, überwiegend internistische Patienten. Die Krankenhausletalität betrug 41% (42/103). Bei 7 Patienten war der Tod direkt auf eine KPC-2-KP-Infektion und bei weiteren 11 Patienten am ehesten auf polymikrobielle Infektionen einschließlich KPC-2-KP zurückzuführen [69]. Die Letalität bei Patienten mit KPC-2-KP-Infektion lag mit 60% signifikant höher als bei Patienten mit KPC-2-KP-Kolonisation (27%,  $p < 0,001$ ). Alle Patienten, die verstarben, litten an schweren Grunderkrankungen. 28% der verstorbenen Patienten wiesen maligne solide Tumoren oder hämatologischen Neoplasien auf, 26% waren Empfänger solider Organtransplantate oder Stammzelltransplantierte [69].

Wiederkehrende Keimübertragungen von Patient zu Patient (wahrscheinlich über die Hände des medizinischen Personals, verstärkt durch kontaminierte Oberflächen) im Sinne einer „silent dissemination“ [95] wurden als wahrscheinlichste Ursache für den langen Ausbruchsverlauf angesehen [69]. Es gab keine Hinweise, dass der Ausbruch durch eine einzelne Punktquelle oder durch von KPC-2-KP kolonisierte Krankenhausmitarbeiter (als unerkanntes Reservoir) verursacht und aufrecht erhalten wurde. Allerdings konnte in speziell für die Bauchlagerung von ARDS-Patienten mit ECMO (extrakorporale Membranoxygenierung) vorgesehenen Lagerungskissen, deren „Innenleben“ aus Schaumstoff durch einen Reißverschluss hindurch mit infektiösen Sekreten von KPC-positiven Beatmungspatienten kontaminiert wurde, noch mehr als 6 Monate nach der Kontamination ein positiver kultureller KPC-2-KP-Nachweis erbracht werden (siehe **Abschnitt 4.3**), so dass dieser spezielle Übertragungsweg bei ARDS-Patienten auf der Intensivstation in Betracht zu ziehen ist [94].

## 4.2 Ausbruchmanagement

Die erfolgreiche Eindämmung und Beendigung des prolongierten Ausbruchsgeschehens ist auf die letztendlich konsequente Umsetzung eines übergeordneten infektionspräventiven Konzepts [69,91,92] zurückzuführen:

- Nahezu lückenlose Compliance bei der Händehygiene.
- Rigoros praktizierte und kontrollierte Barrieremaßnahmen.
- Jeweils separate Kohortierung von KPC-positiven Patienten bzw. KPC-Kontaktpatienten in eigens dafür eingerichteten stationären Bereichen mit zugehöriger Personalentflechtung (d.h. Einsatz von Pflegepersonal, das ausschließlich KPC-positive Patienten bzw. ausschließlich KPC-Kontaktpatienten versorgt).
- Optimierung des Gebrauchs von Breitspektrum-Antibiotika, insbesondere von Carbapenemen (Antibiotic Stewardship).

- PCR-basiertes Screening auf CRE bei der Krankenhausaufnahme.
- Wöchentliches CRE-Screening in allen Bereichen, in den KPC-Fälle aufgetreten waren sowie auf allen Intensivstationen und in gesondert ausgewiesenen Risikobereichen.

#### **4.3 Tenazität von KPC-bildenden *K. pneumoniae*-Stämmen**

In der mikrobiologischen Literatur wird eine Tenazität (Umweltresistenz) von *K. pneumoniae* mit Überleben auf unbelebten Oberflächen von mehreren Stunden bis wenigen Tagen beschrieben [39,93]. Davon abweichend konnte beim für Griechenland notorischen KPC-2-Epidemieklon ST258 gezeigt werden, dass neben biologischen Faktoren (z.B. fakultativ anaerober Metabolismus) wahrscheinlich auch sehr variable Resistenzeigenschaften eine Anpassung an die Krankenhausumgebung begünstigen [93].

Die besondere Tenazität des Leipziger KPC-2-KP Ausbruchstammes mit gut dokumentiertem Überleben vitaler Bakterien in speziellen Lagerungskissen über mehr als 6 Monate und daraus resultierenden wiederkehrenden Erregertransmissionen wird in folgender Publikation genauer ausgeführt [94]:

*Lippmann N, Lübbert C, Kaiser T, Kaisers UX, Rodloff AC. Clinical epidemiology of Klebsiella pneumoniae carbapenemases. Lancet Infectious Diseases 2014; 14 (4): 271-2*

posted an urgent inquiry in the Epidemic Intelligence Information System for their Food and Waterborne Diseases and Zoonoses network to assess the current situation in Europe and informed the European Commission, European Food Safety Agency, International Food Safety Authorities Network, and WHO (Regional Office for Europe), which coordinate international exchange of information.

We thank the participants in the ECDC Food and Waterborne Diseases and Zoonoses network and the European Union member states that provided data for antimicrobial susceptibility of salmonella infections. We declare that we have no competing interests.

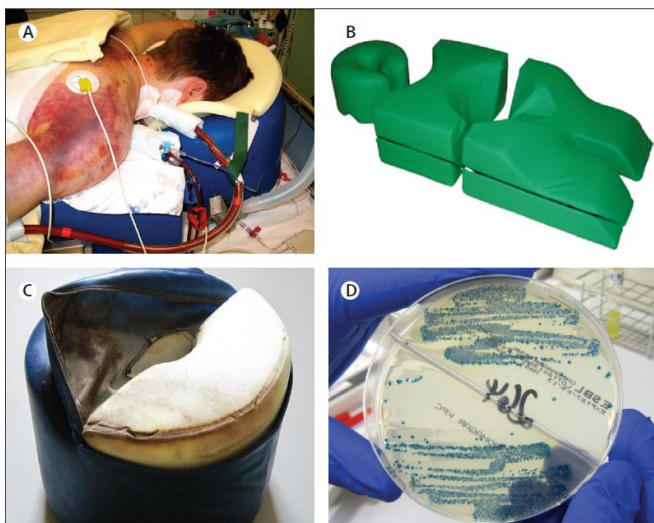
\*Therese Westrell,  
Dominique L Monnet, Céline Gossner,  
Ole Heuer, Johanna Takkinen  
therese.westrell@ecdc.europa.eu

European Centre for Disease Prevention and Control, Stockholm 171 83, Sweden

- 1 Le Hello S, Harrois D, Bouchrif B, et al. Highly drug-resistant *Salmonella enterica* serotype Kentucky ST198-X1: a microbiological study. *Lancet Infect Dis* 2013; 13: 672–79.
- 2 Le Hello S, Hendriksen RS, Doublet B, et al. International spread of an epidemic population of *Salmonella enterica* serotype Kentucky ST198 resistant to ciprofloxacin. *J Infect Dis* 2011; 204: 675–84.
- 3 EFSA, ECDC. The European Union summary report on antimicrobial resistance in zoonotic and indicator bacteria from humans, animals and food in 2011. *EFSA Journal* 2013; 11: 359.
- 4 WHO. Critically important antimicrobials for human medicine. 3rd revision, 2011. [http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/77376/1/9789241504485\\_eng.pdf](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/77376/1/9789241504485_eng.pdf) (accessed July 16, 2013).

## Clinical epidemiology of *Klebsiella pneumoniae* carbapenemases

The Review by Silvia Munoz-Price and colleagues<sup>1</sup> emphasises the importance of *Klebsiella pneumoniae* strains that produce *K pneumoniae* carbapenemases (KPC-KP) that have taught the medical community to fear rapid in-hospital transmission and excess mortality caused by carbapenem resistance.<sup>2</sup> Hospitals in



**Figure:** Positioning pillows as a hidden retreat for long-term persistence of *Klebsiella pneumoniae* carbapenemases-producing *K pneumoniae*. (A) Positioning pillows in use for the prone position of patients with acute respiratory distress syndrome. (B) Schematic illustration of a complete set of pillows. (C) Inner filling of a pillow contaminated with *K pneumoniae* carbapenemases-producing *K pneumoniae* strains. (D) Positive culture of *K pneumoniae* carbapenemases-producing *K pneumoniae* strains from a swab of foam paddings (CHROMagar *K pneumoniae* carbapenemases plate).

Germany that have experienced KPC-KP outbreaks in recent years were not mentioned in the Review.

From July, 2010, to April, 2013, the Leipzig University Hospital (a 1300-bed referral centre) had the largest outbreak caused by a KPC-2 producing *K pneumoniae* strain seen in Germany so far.<sup>3,4</sup> The outbreak occurred subsequent to the transfer of a patient from a hospital in Rhodes, Greece, where KPC-producing pathogens are endemic.<sup>1,2</sup> 103 patients became either colonised or infected with KPC-KP, showing a hospital mortality rate of 41%. Successful containment of the outbreak was achieved by implementation of a bundle of infection control measures, including systematic PCR-based screening for carbapenem-resistant Enterobacteriaceae (CRE) on admission; repeated screening during stay in hospital; strict cohorting of KPC-positive patients and separation of contacts; refined use of broad-spectrum antibiotics,

especially carbapenems; rigorous barrier precautions; and sustained compliance to hand hygiene.<sup>3–5</sup>

Prolonged person-to-person transmission was identified as the most probable method of spread, possibly with the contribution of undetected KPC-KP cases before systematic screening was established, causing silent dissemination. Meticulous microbiological investigation of more than 1000 specimens taken from the environment of KPC-positive patients—ie, food trays, miscellaneous surfaces, sinks, disinfectors, ventilators, other medical devices,<sup>6</sup> and samples obtained from doctors, nurses, assistant personnel, and cleaning staff—showed no evidence that the outbreak was caused by a point source or that staff members served as an unrecognised reservoir. Whole-genome sequencing used to characterise patchy clonal infection chains in the surgical intensive care unit suggested modes of transmission for individual cases



other than contaminated hands of medical staff. Nevertheless, environmental sources were continuously screened for CRE even after the outbreak had ended. Surprisingly, after removal of plastic coatings, systematic microbiological exploration of the inner foam padding of positioning pillows (designed for the prone position of patients with acute respiratory distress syndrome, figure), which had last come into contact with KPC-positive patients in the intensive care unit more than 6 months ago, showed a hidden retreat for long-term persistence of KPC-KP since cultures on chromogenic media (CHROMagar KPC) were positive and isolates were identified as KPC-2-KP by molecular methods. By contrast, all regular pillows and mattresses used in the intensive care unit were tested negative, although in many publications contamination of mattresses with different pathogens have been described.<sup>7</sup> The negative results are possibly explainable by the regular steam sterilisation of mattresses done in our hospital.

Our findings show that the search for environmental sources of outbreak strains has to be all-embracing.<sup>6</sup> When tackling outbreaks of multidrug-resistant organisms such as KPC-KP clinicians have to take into account that a new generation of Gram-negative bacteria is perfectly adapted to hospital and intensive care unit settings because of their tremendous environmental resistance.<sup>8</sup>

NL and CL contributed equally. We declare that we have no competing interests. We thank Sylvia Köppen (Leipzig University Hospital, Germany) for her mindful clinical observation and Reinier Mutters (Marburg University Hospital, Germany) for his valuable support.

Norman Lippmann, \*Christoph Lübbert, Thorsten Kaiser, Udo X Kaisers, Arne C Rodloff  
christoph.luebbert@medizin.uni-leipzig.de

Institute for Medical Microbiology and Epidemiology of Infectious Diseases, Leipzig University Hospital, Leipzig, Germany (NL, ACR); Hospital Hygiene Staff

Unit, Leipzig University Hospital, Leipzig, Germany (NL, ACR); Division of Infectious Diseases and Tropical Medicine, Department of Gastroenterology and Rheumatology, Leipzig University Hospital, Liebigstr 20, D-04103 Leipzig, Germany (CL); Institute for Laboratory Medicine, Clinical Chemistry and Molecular Diagnostics, Leipzig University Hospital, Leipzig, Germany (TK); and Department of Anaesthesiology and Intensive Care Medicine, Leipzig University Hospital, Leipzig, Germany (UXK)

- 1 Munoz-Price LS, Poirel L, Bonomo RA, et al. Clinical epidemiology of the global expansion of *Klebsiella pneumoniae* carbapenemases. *Lancet Infect Dis* 2013; 13: 785–96.
- 2 Nordmann P, Cuzon G, Naas T. The real threat of *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase-producing bacteria. *Lancet Infect Dis* 2009; 9: 228–36.
- 3 Lübbert C, Fauchoux S, Becker-Rux D, et al. Rapid emergence of secondary resistance to gentamicin and colistin following selective digestive decontamination in patients with KPC-2-producing *Klebsiella pneumoniae*: a single-centre experience. *Int J Antimicrob Agents* 2013; 42: 565–70.
- 4 Lübbert C, Lippmann N, Busch T, et al. Long-term carriage of *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase-2-producing *K. pneumoniae* after a large single-center outbreak in Germany. *Am J Infect Control* 2014; 42: 376–80.
- 5 US Centers for Disease Control and Prevention. 2012 CRE toolkit—guidance for control of carbapenem-resistant enterobacteriaceae. <http://www.cdc.gov/hai/organisms/cre/cre-toolkit/> (accessed March 7, 2014).
- 6 Lerner A, Adler A, Abu-Hanna J, Meitus I, Navon-Venezia S, Carmeli Y. Environmental Contamination by Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae. *J Clin Microbiol* 2013; 51: 177–81.
- 7 Creamer E, Humphreys H. The contribution of beds to healthcare-associated infection: the importance of adequate decontamination. *J Hosp Infect* 2008; 69: 8–23.
- 8 Sandora TJ, Goldmann DA. Preventing lethal hospital outbreaks of antibiotic-resistant bacteria. *N Engl J Med* 2012; 367: 2168–70.

## Colorectal neoplasia associated with *Streptococcus gallolyticus* subspecies *pasteurianus*

The association of colorectal neoplasia with bacteraemia caused by *Streptococcus bovis* is well known. Findings from a systematic review<sup>1</sup> showed that 69% of patients infected with *S bovis* had concomitant colorectal neoplasia, but there were differences among the *S bovis* subspecies and their association

with underlying colorectal neoplasia; patients with *S gallolyticus* subspecies *gallolyticus* (biotype I) had a higher risk of colorectal neoplasia than did patients infected by other *S bovis* subspecies.

We read with interest the Personal View by Annemarie Boleij and Harold Tjalsma (August, p 719),<sup>2</sup> in which they affirm that a major drawback of most studies is the lack of discrimination between *S bovis* biotype II subspecies. *S gallolyticus gallolyticus* bacteraemia is an indication to search for colorectal neoplasia,<sup>3</sup> but more detailed analysis of the other subspecies is needed to rule out or confirm their association with colorectal neoplasia.

Facklan<sup>4</sup> suggested that *S gallolyticus gallolyticus* and *S gallolyticus* subspecies *pasteurianus* (formerly known as *S bovis* biotype II/2) are isolated from haemocultures of patients with colorectal neoplasia more often than is *S infantarius* (biotype II/1). We have noted significant differences between *S gallolyticus gallolyticus* and *S infantarius* in their association with colorectal neoplasia, both in the percentage (63.3% vs 10.3%,  $p < 0.001$ ) and with the stage of the illness.<sup>5</sup> However, few studies have compared the frequency of colorectal neoplasia in patients with bacteraemia caused by *S gallolyticus pasteurianus* and *S gallolyticus gallolyticus*; in a recent report,<sup>6</sup> no differences were noted.

We prospectively followed up all episodes of bacteraemia caused by *S bovis* group bacteria during 1988–2012. The isolates were identified as previously described.<sup>3</sup> We recorded 119 cases of *S gallolyticus gallolyticus* and 29 cases of *S gallolyticus pasteurianus*. Colonoscopy was done in 108 patients with *S gallolyticus gallolyticus* bacteraemia (mean age 66 years, 89% male) and 22 patients with *S gallolyticus pasteurianus* bacteraemia (mean age 70 years, 55% male). Colorectal neoplasia was

#### 4.4 Besonderheiten des Hygienemanagements bei CDI

Die krankenhaushygienischen Besonderheiten von toxischen *C. difficile*-Stämmen sind seit vielen Jahren hinreichend beschrieben: Durch konventionelle alkoholische Desinfektionsmittel lassen sich *C. difficile*-Sporen nicht ausreichend inaktivieren [16,57]. Bei Nachweis einer CDI müssen daher zusätzlich zu Isolierungsmaßnahmen (Einzelzimmer/Kohortenisolierung mit eigener Nasszelle) und Kittel-Handschuhpflege auch spezielle sporozide Desinfektionsmittel der VAH-Liste (Verbund für Angewandte Hygiene e.V., <http://www.vah-online.de>) eingesetzt werden [57]. Aus diesem Grund wird nach Kontakt mit *C. difficile* zusätzlich zur Händedesinfektion das Waschen der Hände mit Seife empfohlen (mechanische Entfernung der Sporen).

Durch Multiresistenz gegenüber häufig eingesetzten Antibiotikaklassen (z.B. Fluorchinolone, Makrolide) genießen nosokomiale Endemie-Stämme (z.B. Ribotyp 027 und 078) einen Selektionsvorteil gegenüber sensiblen *C. difficile*-Stämmen der Umwelt [16]. Epidemische Stämme vom Ribotyp 027 produzieren darüber hinaus sehr hochtitrig umweltresistente Sporen, die eine nosokomiale Verbreitung begünstigen. Der Anwendung von Antibiotika kommt damit eine zentrale Bedeutung sowohl in der Entstehung als auch bei der nosokomialen Verbreitung von CDI zu. In Ergänzung zu den spezifischen Hygienemaßnahmen bei CDI (Isolierung bis 48 h nach Sistieren der Durchfälle, Kittel- und Handschuhpflege, Einsatz von sporoziden Desinfektionsmitteln) kann deshalb auch ein sorgfältiger, restriktiver Einsatz von Antibiotika („Antibiotic Stewardship“) substantiell zu einer Verringerung von CDI beitragen [22,50,51,65].

## **5 DISKUSSION UND AUSBLICK**

### **5.1 Notwendigkeit aktiver Surveillance (Screening)**

Aus den Erfahrungen der Leipziger KPC-Ausbruchsbekämpfung lässt sich folgern, dass ein systematisches Screening-Programm (also Durchführung von Untersuchungen zur Identifikation asymptomatischer Träger) nicht nur integraler Bestandteil eines Konzeptes zur Ausbruchsbewältigung, sondern auch ein wichtiges Werkzeug zur Erkennung von CRE-Neueinträgen in das Klinikum ist [25,26]. Mehrere rezente Publikationen thematisieren die spezifischen Gefahren eines KPC-Langzeiträgerstatus von Patienten und die daraus resultierenden Vorsichtsmaßnahmen bei der Wiederaufnahme ins Krankenhaus [69,95-97]. Insofern sind abgestufte Screening-Maßnahmen in bekannten KPC-Endemiegebieten mandatorisch und zukünftig wahrscheinlich auch in Gebieten mit (noch) niedriger CRE-Prävalenz zumindest in Risikobereichen unerlässlich [12].

Seit Oktober 2012 wird am Universitätsklinikum Leipzig daher modellhaft ein über das KPC-Ausbruchsgeschehen hinausgehendes systematisches Screening auf CRE durchgeführt. Bei jeder Krankenhausaufnahme werden standardisiert von Pflegepersonal und Ärzten Festlegungen umgesetzt, die einen stratifizierten Einschluss in das CRE-Screening-Programm vorsehen bei (1) vorbestehendem Nachweis von CRE in der Anamnese, (2) stattgehabtem Kontakt zu CRE-Trägern, (3) vorausgegangener medizinischer Behandlung in Ländern mit hoher CRE-Prävalenz, (4) Aufnahme auf eine Intensivstation, (5) Organ- oder Stammzelltransplantation, (6) Langliegerstatus (>14 Tage, führt zu repetitivem wöchentlichem Screening), (7) Dialysepatienten [26,69].

Das Leipziger Screening-Programm wird bei Bedarf laufend an die jeweilige Erregerprävalenz angepasst. Dabei kommt im Institut für Medizinische Mikrobiologie und Infektionsepidemiologie des Universitätsklinikums Leipzig neben klassischen kulturellen Verfahren ein kommerzielles Multiplex-PCR-System zur Anwendung (derzeit eine Primer-Sonden-Kombination der Firma TIB MolBiol, Berlin) [26]. Dieses erfasst sämtliche bekannten Varianten der Metallo-Betalaktamasen vom Typ VIM, IMP und NDM sowie alle beschriebenen KPC-Varianten und das OXA-48 Gen [98,99]. Untersucht werden Stuhlproben und Rektalabstriche. Die Ergebnisse von Perianalabstrichen haben sich aufgrund falsch negativer Ergebnisse als nicht ausreichend zuverlässig erwiesen [69]. Der wesentliche Vorteil eines PCR-basierten Screenings mit vollständiger Testdurchführung innerhalb weniger Stunden ist die Verkürzung der prophylaktischen Isolierung von Risikopatienten auf <24 h [101].

Bei keinem der mittels CRE-Screening identifizierten Neueinträge kam es nach entsprechender Isolation auf einer speziell dafür vorgesehenen Kohortierungsstation, konsequenter Umsetzung von Barrieremaßnahmen und Identifizierung von Kontaktpatienten mit nachfolgender Isolation zu nosokomialen Transmissionen [26].

## **5.2 Bedeutung spezieller Hygiene- und Isoliermaßnahmen**

Für Deutschland existieren juristisch bedeutsame Hinweise zum hygienischen Umgang mit von MRE-Nachweisen betroffenen Patienten und damit zur Prävention der Besiedlung und gegebenenfalls Infektion weiterer Patienten sowie des medizinischen Personals in Form aktueller Empfehlungen der Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention am Robert-Koch-Institut (KRINKO) [102,103]. In der derzeit gültigen KRINKO-Empfehlung wird eine phänotypische, das Handeln im Krankenhausalltag vereinfachende Einteilung multiresistenter *Enterobacteriaceae* vorgenommen [102], und zwar je nachdem, ob diese noch empfindlich gegen eine Substanzklasse der vier bakteriziden Erstlinientherapeutika (Acylureidopenicilline plus Beta-Laktamase-Inhibitor, Cephalosporine der dritten Generation, Carbapeneme, Fluorchinolone) oder durchgängig resistent sind, werden sie als 3MRGN-beziehungsweise 4MRGN-Enterobakterien bezeichnet [103]. CRE sind in aller Regel auch gegen Fluorchinolone resistent und dann der 4MRGN-Gruppe zuzuordnen.

Unabhängig vom Resistenzstatus werden Enterobakterien über direkte oder indirekte Kontakte übertragen, so dass Standardhygienemaßnahmen (allem voran die alkoholische Händedesinfektion) zur Übertragungsprävention ausreichen - wenn sie denn konsequent beachtet werden [25,103]. Da Enterobakterien Patienten nach einer Übertragung eher besiedeln als direkt infizieren, sind zudem spezifische Hygienemaßnahmen bei invasiven Maßnahmen (z.B. Katheteranlage) zur Verhinderung einer endogenen Infektion strikt umzusetzen. Alle darüber hinaus gehenden Maßnahmen wie das bereits beschriebene Screening und eine Isolierung besiedelter oder infizierter Patienten dienen einerseits der Verstärkung der Aufmerksamkeit des Personals, andererseits der Prävention einer (in)direkten Übertragung zwischen verschiedenen Patienten in einem Raum. Vor allem aus dem letztgenannten Aspekt lässt sich eine Plausibilitätsbegründung für das von uns propagierte systematische Screening ableiten [103]. Dabei sind tragfähige Argumente zum Nutzen des Screenings auf 3MRGN und 4MRGN auf der Basis von prospektiven Studien, die auch Kosten-Nutzen-Berechnungen einschließen, bislang nicht ausreichend vorhanden. Selbst für MRSA ist trotz einer ganzen Reihe solcher Studien der Nutzen des Screenings in der endemischen Situation nicht unumstritten. Dass hierbei für verschiedene Erreger Unterschiede bestehen können, dokumentiert der sehr unterschiedliche Erfolg

niederländischer Kliniken in der MRSA- und MRGN-Prävention. Insofern besteht ein relevanter Bedarf, zeitnah prospektive Studien aufzulegen, die diese Evidenzlücken zu schließen vermögen [103].

Über die bereits genannten Maßnahmen hinaus geht die Forderung, Verbesserungen im Bereich der Krankenhaushygiene über die Festlegung von Grenzwerten bei der Bettenbelegungsrate und der damit verbundenen Personalausstattung zu erreichen, da Hygieneprobleme u.a. aus Überbelegung („overcrowding“) und Personalmangel („understaffing“) resultieren [104]. Hierzu existieren in Deutschland bislang weder klare Vorgaben noch Anreize für entsprechendes Handeln innerhalb des Vergütungssystems. Im Gegenteil: Das momentan praktizierte DRG-System sanktioniert im Rahmen der Bezahlung nach diagnosebezogenen Fallgruppen einen hohen Patientendurchlauf bei möglichst knappen personellen Ressourcen, ohne dabei die Behandlungsqualität und die Patientensicherheit angemessen zu berücksichtigen.

Noch weiter gehen kategorische Neuausrichtungen mit einem generellen Verbot des Händeschüttelns im Krankenhaus [105] oder einer logistisch anspruchsvollen Entflechtung der Diagnostik- und Behandlungspfade von Patienten mit MRE-Nachweis und Patienten ohne solchen Keimnachweis, die den Aufbau spezieller Isolierbereiche mit Personalmehrausstattung wie die Trennung von Funktionsbereichen einschließen [91,104].

### **5.3 Bedeutung von Antibiotic Stewardship (ABS)**

Vor dem Hintergrund der zugespitzten Antibiotikaresistenzsituation bei zugleich fehlender Marktverfügbarkeit neuer, resistenzüberwindender antimikrobieller Substanzen erlebt das „Antibiotic Stewardship“ (ABS) seit mehreren Jahren einen rasanten Bedeutungszuwachs [19,22,23,65]. Mit ABS wird ein programmatisches, nachhaltiges Bemühen einer medizinischen Institution um Verbesserung und Sicherstellung einer rationalen Antiinfektivaverordnungspraxis bezeichnet [22,65]. Dabei zielen die Strategien bzw. Maßnahmen darauf ab, die Qualität der Antiinfektivabehandlung bezüglich Auswahl, Dosierung, Applikation und Anwendungsdauer zu optimieren, um das bestmögliche klinische Behandlungsergebnis unter Gewährleistung einer minimalen Toxizität für den Patienten zu erreichen [22,65].

In ihrer Bedeutung hervorzuhebende Einzelziele von ABS-Maßnahmen sind dabei eine Verminderung des Selektionsdrucks für MRE, der Zahl von antibiotika-assoziierten CDI, der Organtoxizität (z.B. Nierenfunktionsverschlechterung durch kombinierte Glykopeptid- und Aminoglykosidanwendung) und der Zahl allergischer Reaktionen, die Folge einer



übermäßigen und zu ungezielt erfolgenden Anwendung von Antibiotika im Krankenhaus sein können, z.B. infolge falscher Indikationsstellung für eine nicht erforderliche antiinfektive Prophylaxe, ungerechtfertigter antimikrobieller Therapie von nicht-infektiösen Entzündungskonstellationen oder antibiotischer Behandlung von bakteriellen Besiedelungen statt Infektionen [65].

Für ABS-Programme, die mehrere Maßnahmen bündeln, konnte ein günstiger Einfluss auf Resistenz-, Kosten- und Verbrauchsentwicklung sowie die Krankenhausletalität gezeigt werden [22,23]. Neben übergeordneten nationalen Leitlinien wird die Einführung hausinterner Leitlinien für die antimikrobielle Therapie dabei als grundlegender Baustein und wichtiges Steuerungsinstrument für die möglichst gezielte Anwendung insbesondere von Antibiotika angesehen, gerade unter detaillierter Berücksichtigung lokaler Erreger- und Resistenzepidemiologien [22,65].

Die Implementation hauseigener Richtlinien für die antiinfektive Therapie als zentraler Baustein eines ABS-Programms und die dadurch erreichbaren Veränderungen der Verordnungspraxis im Krankenhaus und daraus resultierende Verschiebungen der Erregernachweise werden in folgender Publikation genauer ausgeführt [65]:

*Lübbert C, Schumacher U, Stareprawo S, Claus J, Heess-Erler G, Fiebig C, de With K, Wilhelms D, Kekulé AS, Klöss T, Moritz S. Lässt sich die Antibiotikaverordnungspraxis im Krankenhaus durch hausinterne Richtlinien beeinflussen? Interventionsstudie am Universitätsklinikum Halle (Saale). Deutsche Medizinische Wochenschrift 2014. DOI 10.1055/s-0034-1387220 [Epub ahead of print]*

# Lässt sich die Antibiotikaverordnungspraxis im Krankenhaus durch hausinterne Richtlinien beeinflussen?

## Interventionsstudie am Universitätsklinikum Halle (Saale)

Can the antibiotic prescription practice in a hospital be influenced by in-house guidelines? An interventional study at the University Hospital Halle (Saale), Germany

### Autoren

C. Lübbert<sup>1,2</sup> U. Schumacher<sup>3</sup> S. Stareprawo<sup>4</sup> J. Claus<sup>1</sup> G. Heefß-Erler<sup>5</sup> C. Fiebig<sup>6</sup>  
K. de With<sup>7,8</sup> D. Wilhelms<sup>3</sup> A.S. Kekulé<sup>3</sup> T. Klöss<sup>9</sup> S. Moritz<sup>10</sup>

### Institut

<sup>1</sup> Institutsangaben am Ende der Arbeit

### Hygiene, Pharmakologie

#### Schlüsselwörter

- Antibiotika
- Antibiotic Stewardship (ABS)
- Resistenz
- Verordnungsverhalten
- Hausinterne Richtlinien
- Leitlinien
- Adhärenz

#### Keywords

- Antibiotics
- Antibiotic Stewardship (ABS)
- Resistance
- Prescribing Practice
- In-house Guidelines
- Adherence

eingereicht 26.02.2014

akzeptiert 02.07.2014

#### Bibliografie

DOI 10.1055/s-0034-1387220  
Online Publikation:  
Dtsch Med Wochenschr 2014;  
139: 1–8 · © Georg Thieme Verlag KG · Stuttgart · New York ·  
ISSN 0012-0472

#### Korrespondenz

Dr. med. Christoph Lübbert  
Fachbereich Infektions- und  
Tropenmedizin, Klinik und Poliklinik für Gastroenterologie und  
Rheumatologie, Department  
für Innere Medizin, Neurologie  
und Dermatologie, Universitäts-  
klinikum Leipzig, AöR  
Liebigstraße 20  
D-04103 Leipzig  
Tel. 0341-97-24970  
Fax 0341-97-24979  
eMail christoph.luebbert@  
medizin.uni-leipzig.de

### Zusammenfassung

**Hintergrund:** Krankenhausinterne Leit- bzw. Richtlinien sind im Rahmen des „Antibiotic Stewardship“ (ABS) ein wichtiger Baustein zur Steuerung der antiinfektiven Therapie. Wir untersuchten, ob ein Leitfaden die Verordnungspraxis beeinflusst. **Methoden:** Am Universitätsklinikum Halle (Saale) wurde ein Leitfaden für die empirische antimikrobielle Therapie und mikrobiologische Diagnostik eingeführt. Wichtigste Ziele waren eine Reduktion des Verbrauchs von Drittgenerationscephalosporinen und Fluorchinolonen, eine Verringerung des Selektionsdrucks für Enterokokken und multiresistente gramnegative Erreger sowie eine Abnahme der *Clostridium difficile*-Infektionen. Zudem wurde angestrebt, die mikrobiologische Probenentnahmefrequenz als Basis für verbesserte Deeskalationstherapien zu optimieren. 12 Monate nach Einführung des Leitfadens wurden Veränderungen des Antibiotikaverbrauchs, der Erreger- und Resistenzstatistik sowie der Blutkulturentnahmefrequenz untersucht.

### Einleitung

Vor dem Hintergrund zunehmender Antibiotikaresistenzen bei zugleich fehlender Marktverfügbarkeit neuer, resistenzüberwindender antimikrobieller Substanzen erlebt das „Antibiotic Stewardship“ (ABS) einen rasanten Bedeutungszuwachs [1, 3, 4, 5, 12, 15, 22, 38]. Dabei zielen ABS-Strategien bzw. -Maßnahmen darauf ab, die Qualität der Antiinfektivabehandlung bezüglich Auswahl, Dosierung, Applikation und Anwendungsdauer zu optimieren, um das bestmögliche klinische Behandlungsergebnis unter Gewährleistung einer minimalen Toxizität für den Patienten zu erreichen [1, 4, 5, 15, 22].

**Ergebnisse:** Der Verbrauch an Drittgenerationscephalosporinen (-18,6%) und Fluorchinolonen (-9,8%) war rückläufig, bei gleichzeitigem Anstieg des Verbrauchs von Breitspektrum- und Intermediärspektrum-Penicillinen (+23,8% bzw. +37%) sowie von Carbapenemen (+11,9%). Das Gesamtvolumen verschriebener Antiinfektiva blieb unverändert. Die Zahl der Enterokokken-Isolate (-18,3%) sowie der *Clostridium difficile*-Infektionen war deutlich rückläufig (-26,3%). Gramnegative Erreger, insbesondere ESBL-Bildner, wurden im Rahmen ausgeweiteter Screening-Untersuchungen häufiger nachgewiesen. Die Rate an Blutkulturen/1000 Patiententage blieb unbeeinflusst.

**Folgerung:** Hausinterne Richtlinien für die antiinfektive Therapie erscheinen als ein geeignetes Instrument, um das Verordnungsverhalten und den Selektionsdruck für einzelne Erregergruppen zu steuern. Der Gesamtverbrauch an Antiinfektiva ließ sich dadurch in unserer Untersuchung nicht nennenswert beeinflussen.

Wichtige Einzelziele sind dabei eine Verminderung des Selektionsdrucks für multiresistente Erreger (MRE), der Zahl von antibiotika-assoziierten *Clostridium difficile*-Infektionen (CDI), der Organtoxizität (z.B. Nierenfunktionsverschlechterung durch kombinierte Glykopeptid- und Aminoglykosidanwendung) und der Zahl allergischer Reaktionen, die Folge einer übermäßigen und zu ungezielt erfolgenden Anwendung von Antibiotika im Krankenhaus sein können, z.B. infolge falscher Indikation für eine nicht erforderliche antiinfektive Prophylaxe, ungerechtfertigter antimikrobieller Therapie von nicht-infektiösen Entzündungskonstellationen oder antibiotischer Behandlung von bakteriellen Besiedelungen statt Infektionen [1].

Für ABS-Programme, die mehrere Maßnahmen bündeln, konnte ein günstiger Einfluss auf Resistenz-, Kosten- und Verbrauchsentwicklung sowie die Krankenhausmortalität gezeigt werden [1, 4, 5]. Neben übergeordneten nationalen Leitlinien wird die Einführung hausinterner Leitlinien für die antimikrobielle Therapie dabei als grundlegender Baustein und wichtiges Steuerungsinstrument für die möglichst gezielte Anwendung insbesondere von Antibiotika angesehen, unter detaillierter Berücksichtigung lokaler Erreger- und Resistenzepidemiologien [1, 3, 4, 5, 16, 19, 27, 28, 30, 35, 39].

Während in den meisten Publikationen die Effekte von Maßnahmenbündeln beschrieben werden, ist die tatsächliche Effektivität von Einzelmaßnahmen weitgehend unklar. Am Universitätsklinikum Halle (Saale) (UKH), einem universitären Haus der Maximalversorgung im südlichen Sachsen-Anhalt mit 1094 Planbetten, wurde nach Auswertung einer internen Punkt-Prävalenz-Studie (PPS) zum Antiinfektiva-Einsatz und nach Analyse der Verbrauchsdaten der Universitätsapothek sowie der Erreger- und Resistenzdaten des Instituts für Medizinische Mikrobiologie ein interner Leitfaden für die empirische antiinfektive Therapie und Prophylaxe erstellt und im klinischen Alltag etabliert.

Ziel der vorliegenden Arbeit ist es zu zeigen, welche Veränderungen des Antiinfektivaverbrauchs und der Erreger- und Resistenzstatistik sich durch diese Einzelintervention am UKH ergeben haben.

## Methoden



### Zielsetzung der Intervention

Von einer fünfköpfigen Arbeitsgruppe (Klinische Infektiologie, Interdisziplinäre Intensivmedizin, Universitätsapothek, Krankenhaushygiene, Qualitätsmanagement) wurden bis zum April 2011 zunächst die Ergebnisse der im Jahre 2010 durchgeführten PPS, die Verbrauchsdaten der Universitätsapothek sowie die Erreger- und Resistenzdaten des Jahres 2010 gesichtet und ausgewertet. Als wichtigste Ziele wurden aufgrund dieser Ergebnisse formuliert:

- ▶ Reduktion des Gesamtverbrauchs von Antiinfektiva durch Vermeiden ungerechtfertigter antimikrobieller Therapie und sinnvoller Therapieverkürzung,
- ▶ gezielte Reduktion des hohen Verbrauchs von Drittgenerationscephalosporinen (insbesondere Ceftriaxon) und Fluorchinolonen und damit einhergehende Minimierung der Selektion von Enterokokken,
- ▶ Reduktion des Selektionsdrucks für multiresistente gramnegative Erreger,
- ▶ Reduktion der Zahl nosokomialer CDI,
- ▶ Erhöhung der mikrobiologischen Probenentnahmefrequenz, um die Rate empirisch geführter „breiter“ antiinfektiver Therapien zugunsten einer erregerspezifischen Behandlung zu senken.

### Erstellung und Etablierung des Antiinfektivaleitfadens

Zwischen Mai und November 2011 wurde unter Einbeziehung klinischer Vertreter aller beteiligten Fachgebiete in insgesamt 12 Arbeitssitzungen ein detaillierter, 131 Seiten umfassender Leitfaden für die empirische antiinfektive Therapie und Prophylaxe am UKH erarbeitet (Tab. 1). Die Orientierung erfolgte

Tab. 1 Struktur des Leitfadens.

<b>Abschnitt I – Therapie</b>	
1	Abdominalinfektionen
2	Leber- und Gallenwegsinfektionen
3	HIV-Infektion
4	Herpesvirus-Infektionen (HSV, VZV, CMV) bei Erwachsenen
5	Urogenitalinfektionen
6	Haut- und Weichgewebsinfektionen
7	Knochen- und Gelenkinfektionen
8	Endokarditis
9	Atemwegsinfektionen
10	Schwere Sepsis ohne erkennbare Eintrittspforte / Fokus
11	Katheterinfektionen
12	Neutropenie und Fieber
13	Fieber unklarer Genese (FUG) bzw. Fever of Unknown Origin (FUO)
14	Malaria
15	Meningitis
16	Hals-Nasen-Ohren-Infektionen
17	Borreliose
18	Pilzinfektionen
19	Infektionen in der Schwangerschaft
20	Vorgehen bei Beta-Laktam-Allergie in der Anamnese
<b>Abschnitt II – Umgang mit multiresistenten Erregern (MRE)</b>	
1	Merkblatt zum Umgang mit MRSA-Patienten im Krankenhaus
2	Merkblatt zum Umgang mit ESBL-positiven Patienten im Krankenhaus
3	Merkblatt zum Umgang mit VRE-Patienten im Krankenhaus
4	Merkblatt zum Umgang mit symptomatischen <i>Clostridium difficile</i> -Patienten
<b>Abschnitt III – Prophylaxe</b>	
1	Endokarditisprophylaxe
2	Perioperative Prophylaxe
3	Umgebungsprophylaxe bei Meningitis
4	Prophylaxe nach Bissverletzungen (inkl. Rabies)
5	Postexpositionsprophylaxe (HIV, Hepatitis B, Hepatitis C)
<b>Abschnitt IV – Infektionen im Kindesalter</b>	
1	Typische Infektionen im Kindesalter
2	Spezielle Infektionen im Kindesalter
3	Infektionen bei immunsupprimierten Kindern
4	Patienten mit Cystischer Fibrose (CF)
5	Perioperative Prophylaxe
<b>Abschnitt V – Arzneimittel</b>	
1	Dosierungen bei Niereninsuffizienz
2	Tagestherapiekosten
3	Zubereitung und Verabreichung von parenteralen Antiinfektiva
<b>Abschnitt VI – Mikrobiologie</b>	
1	Präanalytik-Bakteriologie
2	Untersuchungsmaterialien
3	Parasitologische Untersuchungen

dabei an dem bereits seit mehr als 10 Jahren am Universitätsklinikum Ulm etablierten Pionierwerk „Ulmer Gelbe Liste“.

Die durch Ausgabe der hausinternen Richtlinien gewünschten Verschiebungen der empirischen Antibiotikaaanwendung werden in Tab. 2 beispielhaft für die wichtigsten Krankheitsbilder erläutert. Hinsichtlich der Empfehlungen für die empirische Antibiotikatherapie wurden mittels Differenzierung in „Erste Wahl“ und „Alternative“ für jedes definierte Krankheitsbild mindestens 2 unterschiedliche antimikrobielle Substanzen empfohlen. Zusätzlich wurden Hinweise für die Behandlungs-

Tab.2 Beispiele für gewünschte Verschiebungen der empirischen Antibiotikaaanwendung.

	Häufigste empirische Primärtherapie lt. PPS 2010	Vorschlag für die empirische antibiotische Therapie lt. Antiinfektivleitfaden UKH 2012	Vorgeschlagene Therapiedauer
Ambulant erworbene Pneumonie	Ceftriaxon	Amoxicillin/Clavulansäure (ggf. plus Clarithromycin) oder Moxifloxacin	5 bis 7 Tage
Nosokomiale Pneumonie	Ceftriaxon oder Meropenem	Piperacillin/Tazobactam (ggf. plus Ciprofloxacin) oder Meropenem (ggf. plus Amikacin)	7 bis 10 Tage
Urogenitalinfektionen	Ciprofloxacin	Cefuroxim oder Ceftriaxon, alternativ Piperacillin/Tazobactam	3 bis 7 Tage
Intraabdominale Infektionen	Ceftriaxon plus Metronidazol	Piperacillin/Tazobactam, alternativ Imipenem/Cilastatin	3 bis 10 Tage
Haut- und Weichgewebsinfektionen	Cefuroxim oder Ceftriaxon	Penicillin G, alternativ Amoxicillin/Clavulansäure oder Clindamycin	7 bis 14 Tage
Sepsis mit unklarem Fokus	Ceftriaxon plus Ciprofloxacin	Piperacillin/Tazobactam (ggf. plus Ciprofloxacin) oder Meropenem (ggf. plus Ciprofloxacin)	7 bis 14 Tage

dauer, eine zielführende mikrobiologische Diagnostik (z.B. Entnahme von Blutkulturen oder intraoperativen Abstrichen) sowie eine Therapiesteuerung anhand von Biomarkern wie Procalcitonin (PCT) bei Sepsis oder Pneumonie aufgenommen.

Zum 1. März 2012 wurde der Leitfaden (Kitteltaschenbuch) an alle ärztlichen Mitarbeiter des UKH versandt, und die Benutzung im Klinikalltag auf einer zentralen Einführungsveranstaltung (Klinikumskonferenz) erläutert. Daneben wurde eine Intranet-Version in die Klinikroutine eingeführt und über spezielle Mitteilungen der Universitätsapothekes per E-Mail an alle Ärzte des Klinikums kommuniziert. Die im Antiinfektivleitfaden enthaltenen Richtlinien wurden vom Klinikumsvorstand mit dem Charakter einer hausinternen Dienstweisung versehen, von der nur mit schriftlicher Begründung in der Patientenakte abgewichen werden kann.

12 Monate nach Einführung des Leitfadens am UKH wurden die Antibiotikaverbrauchsdaten sowie die Erreger- und Resistenzstatistik des Jahres 2012 mit den Vorjahren 2010 und 2011 verglichen.

### Erfassung und Auswertung des Antibiotikaverbrauchs

Der Vergleich der Antibiotikaverbrauchsdaten wurde mithilfe des internen Warenwirtschaftsprogrammes der Universitätsapothekes erstellt. Basierend auf dem Anatomisch-Therapeutisch-Chemischen Klassifikationssystem (ATC-Codes) wurde den einzelnen Wirkstoffen eine definierte Tagesdosis (defined daily dose, DDD) zugeordnet. Die Umrechnung in DDD erfolgte gemäß der amtlichen deutschen Fassung 2013 des ATC/DDD-Systems ([www.dimdi.de/static/de/klasi/atcddd/](http://www.dimdi.de/static/de/klasi/atcddd/)). Die ermittelten DDD wurden wirkstoffbezogen und entsprechend des Applikationsweges (parenteral bzw. oral) zusammengefasst. Um den Gesamtverbrauch am UKH vergleichbar darzustellen, wurde der Verbrauch in DDD in Relation zu den dokumentierten Pflögetagen gebracht.

### Erreger- und Resistenzstatistik, Gewinnung mikrobiologischer Proben

Alle Einsendungen an das Institut für Medizinische Mikrobiologie wurden berücksichtigt. Dabei wurde für die Erregerstatistik jeder Erreger pro Patient und Material nur einmal erfasst. Für die Resistenzstatistik wurde nur ein Erregernachweis pro Patient ausgewertet. Intermediär empfindliche Erreger wurden als resistent gewertet. Wenn mehrere Isolate des gleichen Erregers bei einem Patienten nachgewiesen wurden, wurde nur dasjenige mit der höchsten Resistenzstufe gewertet.

Es wurden die Statistiken für die Jahre 2010 bis 2012 analysiert. Zunächst wurde die Erregerhäufigkeit nach grampositiven Kokken, gramnegativen Stäbchen, Pilzen, Anaerobiern und weiteren Erregern in allen Materialien betrachtet. Anschließend wurden die Veränderungen der häufigsten zehn Erreger in allen Materialien und in Blutkulturen analysiert.

Für die Resistenzstatistik wurde die jeweilige Rate an Methicillin-resistenten *Staphylococcus aureus* (MRSA), die Vancomycin-Resistenzrate bei Enterokokken, die Resistenzrate gegenüber Drittgenerationscephalosporinen bzw. Fluorchinolonen bei *Escherichia coli*, *Klebsiella* spp. und *Enterobacter* spp., sowie die Resistenzrate gegenüber Carbapenemen bei *Acinetobacter* spp. und *Pseudomonas aeruginosa* verglichen. Weiter wurde über die Krankenhaushygiene die Zahl der CDI der Jahre 2010 bis 2012 erfasst.

Um die Qualität der mikrobiologischen Entnahmepaxis zu beurteilen, wurde neben der Gesamtzahl an Einsendungen die Anzahl der Blutkulturen pro 1000 Pflögetage ermittelt. Dabei wurde ein Blutkulturpaar (aerobe und anaerobe Flasche) jeweils als eine Entnahme gewertet.

### Statistische Methoden

Es wurde ausschließlich deskriptive Statistik angewandt. Die Darstellung erfolgte in Form von Häufigkeitstabellen mit Prozentwerten.

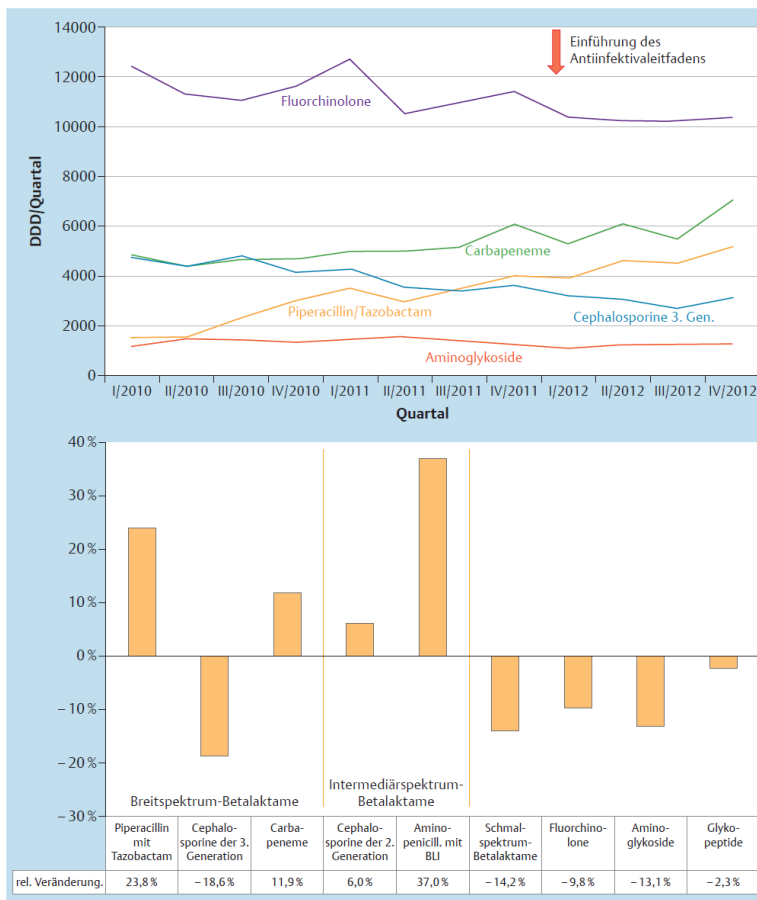
### Ergebnisse

#### Verbrauchsanalyse der Universitätsapothekes

Die Verbrauchsanalyse der Universitätsapothekes 12 Monate nach Einführung des Antiinfektivleitfadens zeigte keine wesentliche Änderung der Gesamtverbrauchs an Antibiotika und Antimykotika (2011: 72,1 DDD/100 Pflögetage versus 2012: 71,4 DDD/100 Pflögetage). Das Verhältnis oral und parenteral verabreichter Mengen blieb ebenso unverändert.

Veränderungen der Antibiotikaklassen sind in **Abb. 1** dargestellt. Hier zeigte sich vor allem eine Verschiebung hin zu den Intermediärspektrum-Betalaktamen (z.B. Ampicillin/Sulbactam) und Breitspektrum-Betalaktamen (z.B. Piperacillin/Tazobactam, Carbapeneme). Innerhalb der Breitspektrum-Betalaktame war dabei ein deutlicher Rückgang des Verbrauchs an Drittgenerationscephalosporinen zu verzeichnen. Relevante Rückgänge im Verbrauch waren auch in der Gruppe der Schmalspektrum-Betalaktame (z.B. Penicillin G, Flucloxacillin),





**Abb.1** Veränderungen des Antibiotikaverbrauchs am UKH. Oben: Trenddarstellung in DDD/Quartal, 2010 bis 2012. Unten: prozentual, März 2012 bis Februar 2013).

der Aminoglykoside und der Fluorchinolone vorhanden. Im Bereich der Antimykotika ließen sich sowohl bezüglich des Gesamtverbrauchs wie der Substanzauswahl keine Veränderungen nachweisen.

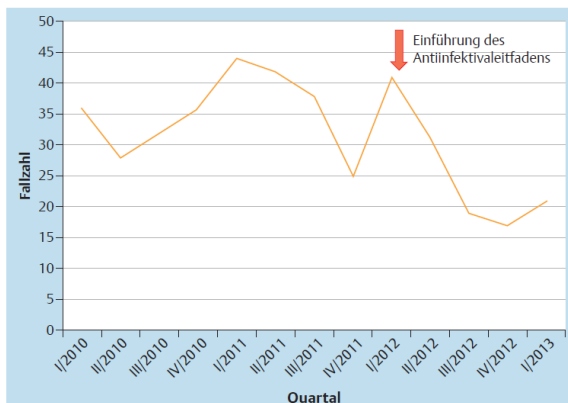
### Erreger- und Resistenzstatistik

Der Vergleich der Erreger- und Resistenzstatistik des Jahres 2012 mit den Vorjahren 2010 bzw. 2011 zeigte eine Verschiebung des Erregerspektrums von grampositiven Kokken hin zu den gramnegativen Stäbchen.

Veränderungen der häufigsten Erreger sowie wichtige Resistenzraten im Zeitraum 2010 bis 2012 sind in **Tab. A (online)** dargestellt. Dabei fällt auf, dass die MRSA-Rate leicht ansteigend war (bei ebenfalls gesteigerter Einsendefrequenz im Rahmen des MRSA-Screenings). Während der Anteil von *Enterobacteriaceae* mit Resistenz gegenüber Drittgenerationscephalosporinen in Blutkulturen nur einen moderaten Anstieg aufwies, kam es zu einem massiven Anstieg der ESBL-positiven Isolate aus Rektalabstrichen (+193%), wobei die Einführung von systematischen Screening-Maßnahmen auf den Intensivstationen und weiteren Risikobereichen des UKH ab dem Jahr 2011 zu berücksichtigen ist. Die Zahl der CDI nahm seit 2010 sukzessive ab (**Tab.A online, Abb.2**).

### Veränderungen in der mikrobiologischen Diagnostik

Die wichtigsten Veränderungen sind in **Tab.3** dargestellt. Im Bereich der Rektalabstriche auf multiresistente gramnegative



**Abb.2** Verlauf der pro Quartal erhobenen Zahl der Clostridium-difficile-Infektionen (CDI) am UKH in den Jahren 2010 bis 2012/13 (Trenddarstellung).

Erreger mit Nachweis von Betalaktamasen mit erweitertem Spektrum (ESBL-Bildner) zeigte sich eine massive Zunahme um 126%, bedingt durch die bereits erwähnte Einführung von systematischen Screening-Maßnahmen auf den Intensivstationen sowie in weiteren Risikobereichen des UKH ab dem Jahr 2011. Die stetige Abnahme eingesandter Urinkulturen entspricht den gewünschten Schulungseffekten.



**Tab.3** Einsendungen an das Institut für Medizinische Mikrobiologie des UKH 2010 bis 2012.

Materialien	2010	2011	2012	2010– 2011	2011– 2012
Blutkulturpaare (aerob/anaerob)	6237	7451	7532	+ 19,5%	+ 1,1%
Rektalabstriche	1773	2060	4659	+ 16,2%	+ 126%
Nasen-/Rachenabstriche auf MRSA	2854	2497	2985	-12,5%	+ 19,5%
Respirationstrakt, alle Materialien	9188	8642	8371	-5,9%	-3,1%
Oberflächliche Abstriche	4210	4488	4788	+ 6,6%	+ 6,7%
Wundmaterialien	7566	7849	8150	+ 3,7%	+ 3,8%
Urinkulturen	9058	7990	7433	-11,8%	-7%
Stuhlproben	4374	4194	4367	-4,1%	+ 4,1%
Sonstige Materialien	5165	5438	4756	+ 5,3%	-12,5%
<b>Gesamt</b>	<b>56661</b>	<b>58060</b>	<b>60572</b>	<b>+ 2,5%</b>	<b>+ 4,3%</b>

## Diskussion

Der Anteil der systemisch mit Antibiotika behandelten Patienten am UKH lag vor Einführung des Antiinfektivaitleitfadens bei 34,6% der im Rahmen der PPS evaluierten stationären Patienten. Diese Zahl liegt im Bereich einer vergleichbaren rezenten Analyse der Medizinischen Hochschule Hannover [26], aber über den Vergleichsdaten aus anderen Universitätskliniken, an denen bereits ABS-Programme etabliert werden konnten [6, 7, 12, 15, 16]. Der Antibiotikagesamtverbrauch am UKH lag in den Jahren 2011 und 2012 mit 71–72 DDD/100 Pflage tage im Bereich des Medians deutscher Universitätskliniken (68; Interquartilbereich 48–112) nach GERMAP 2010 [11]. Das Ziel einer Reduktion des Gesamtverbrauchs von Antibiotika ließ sich folglich mit dem Instrument des Antiinfektivaitleitfadens nicht erreichen.

Als problematisch wurde die insgesamt hohe Zahl an Enterokokken- und *Candida*-spp.-Nachweisen eingeschätzt, da hier von den behandelnden Klinikern oftmals nur unscharf zwischen nicht behandlungsbedürftiger Besiedelung und therapiepflichtiger Infektion unterschieden wird, und entsprechend eine antibiotische oder antimykotische Übertherapie initiiert wird [3, 4, 8, 16]. Insofern ist eine deutliche Verminderung der Enterokokken-Nachweise am UKH zu begrüßen, die von den Autoren primär auf eine Reduktion des Selektionsdrucks durch Drittgenerationscephalosporine und Fluorchinolone nach Einführung des Antiinfektivaitleitfadens zurückgeführt wird [2, 14, 16, 20, 24, 30, 31]. Als Folge des verringerten Gebrauchs dieser Substanzen lässt sich auch die sukzessive Abnahme der CDI-Fälle (-26,3% in 2012) interpretieren, wobei möglicherweise Effektüberschneidungen durch verbesserte Hygienemaßnahmen bestehen.

Eine Verbesserung der mikrobiologischen Probenentnahmeroutine ließ sich anhand der Einsendefrequenz mikrobiologischer Proben nicht nachweisen, so dass davon ausgegangen werden muss, dass die im Leitfaden gegebenen diagnostischen Hinweise nicht stringent befolgt wurden. Eine diagnostische Überzeichnung durch intensivierte Screening-Maßnahmen (insbesondere auf MRSA und ESBL-Bildner), unabhängig von der Implementierung des Antiinfektivaitleitfadens, ist bei allen Bewertungen zu

berücksichtigen. Die Rate an Blutkulturen am UKH lag mit 24,1 Blutkulturpaaren/1000 Pflage tage im Jahr 2012 allerdings über den im Bericht des European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net) für das Jahr 2012 enthaltenen bundesweiten Durchschnittszahlen von 16,6 Blutkulturpaaren/1000 Pflage tage [9], wobei die Variabilität innerhalb Europas mit Werten zwischen 7,2 (Litauen) und 64,9 (Schweden) sehr groß ist. In Zusammenschau mit dem hohen Anteil an Breitspektrum- und Intermediärspektrum-Betalaktamen sowie dem niedrigen Verbrauch an Schmalspektrum-Betalaktamen ist somit eine unzureichende Deeskalation nach Erhalt des mikrobiologischen Befundes anzunehmen.

Auch ein Rückgang der Rate an multiresistenten Erregern, insbesondere von MRSA und ESBL-Bildnern, ließ sich 12 Monate nach Einführung des Antiinfektivaitleitfadens nicht nachweisen, obwohl gerade Drittgenerationscephalosporine (insbesondere Ceftriaxon) und Fluorchinolone hierbei gut charakterisierte „Resistenz-Treiber“ sind [11, 20, 23, 25, 31, 33, 36], und der hausinterne Selektionsdruck durch diese Substanzen nach Einführung des Antiinfektivaitleitfadens am UKH nachgelassen hat [14, 19, 33]. Hierbei sind starke überregionale Trends sowie eine generelle Verschiebung des Hospitalspektrums hin zu gramnegativen Erregern, insbesondere Isolat mit Multiresistenz, zu berücksichtigen [9, 11, 17, 19, 20, 23, 25, 31, 33, 36, 39]. Der nach Einführung des Antiinfektivaitleitfadens zu verzeichnende Rückgang an Vancomycin-resistenten Enterokokken (VRE, -6%) ist im Rahmen des Gesamttrückgangs an Enterokokken-Nachweisen einzuordnen.

Eine wesentliche Schwäche unserer Studie ist neben der rein monozentrischen Betrachtung die fehlende Messung der Adhärenz bei der Anwendung des Antiinfektivaitleitfadens. Mehrmals dazu elektronisch ausgesandte Fragebögen wurden nur von weniger als 10% der angeschriebenen Ärzte vollständig beantwortet. Jedoch zeigen die gewünschten Verschiebungen beim empirischen Einsatz bestimmter Antibiotikagruppen sowie in der Erregerstatistik, dass der Richtliniencharakter des Antiinfektivaitleitfadens grundsätzlich greift. Bei der Betrachtung veränderter Erreger- und Resistenzepidemiologien ist die Möglichkeit eines Bias durch verbesserte Hygienemaßnahmen im Krankenhaus zu berücksichtigen.

## Folgerungen

Die Etablierung hausinterner Richtlinien für die empirische antiinfektive Therapie und Prophylaxe erscheint als ein geeignetes Instrument, um das Verordnungsverhalten von Krankenhausärzten zielgerichtet zu beeinflussen. Als grundlegender Baustein eines übergeordneten ABS-Programmes sollten interne Richtlinien von weiteren Interventionen wie klinisch-mikrobiologischen Visiten [1, 27, 35], Vorhalten eines infektiologischen Konsiliardienstes [37], Verschreibungskontrollen und intensiven, regelmäßig durchgeführten edukativen Maßnahmen flankiert werden [1, 4, 8, 27]. Neben der klinisch-infektiologischen und klinisch-mikrobiologischen Ausbildung an den wenigen mit diesen Fachabteilungen ausgestatteten Universitäts- und Lehrkrankenhäusern erscheint zum gegenwärtigen Zeitpunkt vor allem die multidisziplinäre Ausbildung zum „ABS-Experten“ in Form mehrgliedriger Kursmodule durch die ABS Initiative Deutschland ([www.antibiotic-stewardship.de](http://www.antibiotic-stewardship.de)) dafür prädestiniert.

niert [1]. Die hier neu ausgebildeten ABS-Experten müssen sich zukünftig insbesondere der wachsenden Herausforderung von Krankenhausinfektionen durch multiresistente gramnegative Erreger stellen [9–11, 14, 19–23, 31, 33, 34, 36]. Eine Einbettung erfolgreicher hausinterner ABS-Maßnahmenbündel in nationale und internationale ABS-Leitlinien [1, 3–5, 10–12, 17–19, 28–30, 36] sowie Maßnahmen zur Qualitätssicherung [15, 16, 32] sollten dabei selbstverständlich sein.

Nachhaltige Verbesserungen hinsichtlich der globalen Ausbreitung von multiresistenten Erregern (MRE) werden sich jedoch nur durch grundlegende Umgestaltungen in Umwelt, Landwirtschaft, Tierzucht und Gesundheitswesen mit zurückhaltender und möglichst gezielter Anwendung von Antibiotika erzielen lassen [9, 20, 31, 33, 34, 36].

#### Konsequenz für Klinik und Praxis

- Die Etablierung hausinterner Richtlinien für die antiinfektive Therapie und Prophylaxe erscheint als ein geeignetes Instrument, um das Verschreibungsverhalten und damit auch den Selektionsdruck für einzelne Erregergruppen (z.B. Enterokokken) zu beeinflussen.
- Die Indikationsstellung sowie die Therapiedauer und damit das Gesamtvolumen der Antiinfektivaverordnungen lassen sich nach den uns bisher vorliegenden Daten mit dem Instrument eines Antiinfektivaleitfadens allein nicht nennenswert beeinflussen, ebenso wie die notwendige Implementierung sinnvoller antimikrobieller Deeskalationsstrategien.
- Als grundlegender Baustein eines übergeordneten ABS-Programmes müssen interne Leit- und Richtlinien daher von weiteren Interventionen wie klinisch-mikrobiologischen Visiten, Vorhalten eines infektiologischen Konsiliardienstes, Verschreibungskontrollen und intensiven, regelmäßig durchgeführten edukativen Maßnahmen flankiert werden.
- Im klinischen Alltag überaus wichtig ist eine adäquate, allgemein verständlich gestaltete Aufbereitung und Kommunikation der komplexen Daten zur Erreger- und Resistenzstatistik sowie zur abteilungsbezogenen Antibiotikaaanwendungsdichte.
- Längerfristige Effekte hinsichtlich der lokalen Resistenzsituation sind 12 Monate nach der Intervention noch nicht absehbar.

**Interessenkonflikte:** Die Autoren geben keine Interessenkonflikte an. Dieser Beitrag wurde ohne finanzielle Unterstützung Dritter verfasst.

#### Abstract

#### Can the antibiotic prescription practice in a hospital be influenced by in-house guidelines? An interventional study at the University Hospital Halle (Saale), Germany

**Background:** In-house guidelines are an essential tool of antibiotic stewardship (ABS) programs to guide antimicrobial therapy. We studied the effect of in-house guidelines adapted to the local pathogen and resistance epidemiology on prescribing behavior.

**Methods:** At the University Hospital Halle (Saale) guidelines for the antimicrobial therapy and essential microbiological diagnostics were introduced. Main objectives were reducing the use of third generation cephalosporines and fluoroquinolones, decreasing selection pressure for enterococci and multidrug-resistant Gram-negative bacteria, minimizing *Clostridium difficile* infections (CDI), and improving microbiological diagnostics to enhance de-escalation strategies. 12 months thereafter a comparison of antibiotic consumption, pathogen and resistance statistics and use of blood cultures was performed.

**Results:** There was a decrease of third-generation cephalosporines (-18.6%) and fluoroquinolones (-9.8%), while consumption of broad- and intermediate-spectrum penicillins (+23.8% and +37%) as well as carbapenems (+11.9%) increased. The total volume of prescribed anti-infectives remained unchanged. The number of enterococcal isolates (-18.3%) and CDI (-26.3%) decreased considerably. Gram-negatives, particularly ESBL-producing *Enterobacteriaceae*, were detected more frequently due to an expanded screening program. The rate of blood cultures/1000 patient-days was unaffected.

**Conclusion:** In-house guidelines for the empiric antiinfective therapy appear to be suitable to influence the prescribing behavior and the selection pressure on individual pathogen groups. The total volume of antibiotic prescriptions was not affected in this study.

#### Institutsangaben

<sup>1</sup>Klinik und Poliklinik für Innere Medizin I, Universitätsklinikum Halle (Saale)

<sup>2</sup>Fachbereich Infektions- und Tropenmedizin, Klinik und Poliklinik für Gastroenterologie und Rheumatologie, Department für Innere Medizin, Neurologie und Dermatologie, Universitätsklinikum Leipzig

<sup>3</sup>Institut für Medizinische Mikrobiologie, Universitätsklinikum Halle (Saale)

<sup>4</sup>Universitätsapothek, Universitätsklinikum Halle (Saale)

<sup>5</sup>Medizinreferentin des Klinikumsvorstandes, Universitätsklinikum Halle (Saale)

<sup>6</sup>Stabsstelle Qualitätsmanagement, Universitätsklinikum Halle (Saale)

<sup>7</sup>Zentrum für Infektiologie, Universitätsklinikum Freiburg

<sup>8</sup>Zentralbereich Klinische Infektiologie, Universitätsklinikum Dresden

<sup>9</sup>Klinikumsvorstand, Universitätsklinikum Halle (Saale)

<sup>10</sup>Klinik für Anästhesiologie und operative Intensivmedizin, Universitätsklinikum Halle (Saale)

## Literatur

- 1 S3-Leitlinie „Strategien zur Sicherung rationaler Antibiotika-Anwendung im Krankenhaus“. AWMF-Registernummer 092/001. <http://www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/092-001.html> [Accessed 3 January 2014]
- 2 Albrich WC, Monnet DL, Harbarth S. Antibiotic selection pressure and resistance in *Streptococcus pneumoniae* and *Streptococcus pyogenes*. *Emerg Infect Dis* 2004; 10: 514–7
- 3 Allerberger F, Lechner A, Wechsler-Fördös A et al. Optimization of antibiotic use in hospitals – antimicrobial stewardship and the EU project ABS international. *Chemotherapy* 2008; 54: 260–7
- 4 Davey P, Brown E, Charani E et al. Interventions to improve antibiotic prescribing practices for hospital inpatients. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; 4: CD003543
- 5 Dellit TH, Owens RC, McGowan JE Jr et al. Infectious Diseases Society of America and the Society for Healthcare Epidemiology of America guidelines for developing an institutional program to enhance antimicrobial stewardship. *Clin Infect Dis* 2007; 44: 159–77
- 6 de With K, Bergner J, Bühner R et al. Antibiotic Use at German University Hospitals (Project INTERUNI-II). Results for Medical Intensive Care, Hematology-Oncology, and Other Medical Service Areas. *Med Klin* 2004; 99: 347–54
- 7 de With K, Bestehorn H, Steib-Bauert M et al. Comparison of defined versus recommended daily doses for measuring hospital antibiotic consumption. *Infection* 2009; 37: 349–52
- 8 Dryden MS, Cooke J, Davey P. Antibiotic stewardship – more education and regulation not more availability?. *J Antimicrob Chemother* 2009; 64: 885–8
- 9 ECDC. Antimicrobial resistance surveillance in Europe 2012. [http://ecdc.europa.eu/en/publications/all\\_publications/Pages/index.aspx](http://ecdc.europa.eu/en/publications/all_publications/Pages/index.aspx) [Accessed 23 Dec 2013]
- 10 Gastmeier P, Sohr D, Schwab F et al. Ten years of KISS: the most important requirements for success. *J Hosp Infect* 2008; 70: 11–6
- 11 GERMAP 2010. Antibiotika-Resistenz und -Verbrauch. [http://www.bvl.bund.de/SharedDocs/Downloads/08\\_PresseInfo-thek/Germap\\_2010.pdf](http://www.bvl.bund.de/SharedDocs/Downloads/08_PresseInfo-thek/Germap_2010.pdf) [Accessed 30 June 2014]
- 12 Hansen S, Sohr D, Piening B et al. Antibiotic usage in German hospitals: results of the second national prevalence study. *J Antimicrob Chemother* 2013; 68: 2934–9
- 13 Hohmann C, Eickhoff C, Radziwill R et al. Adherence to guidelines for antibiotic prophylaxis in surgery patients in German hospitals: a multicentre evaluation involving pharmacy interns. *Infection* 2012; 40: 131–7
- 14 Johnsen PJ, Townsend JP, Bohn T et al. Factors affecting the reversal of antimicrobial-drug resistance. *Lancet Infect Dis* 2009; 9: 357–64
- 15 Kern WV, Steib-Bauert M, Amann S et al. Hospital antibiotic management in Germany – results of the ABS maturity survey of the ABS International group. *Wien Klin Wochenschr* 2008; 120: 294–8
- 16 Kern WV, de With K. Rational antibiotic prescribing. Challenges and successes. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* 2012; 55: 1418–26
- 17 KRINKO. Surveillance nosokomialer Infektionen sowie die Erfassung von Krankheitserregern mit speziellen Resistenzen und Multiresistenzen. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* 2013; 56: 580–3
- 18 Kuster SP, Ruef C, Ledergerber B et al. Quantitative antibiotic use in hospitals: comparison of measurements, literature review, and recommendations for a standard of reporting. *Infection* 2008; 36: 549–59
- 19 Larson EL, Quiros D, Giblin T et al. Relationship of antimicrobial control policies and hospital and infection control characteristics to antimicrobial resistance rates. *Am J Crit Care* 2007; 16: 110–20
- 20 Livermore DM. Fourteen years in resistance. *Int J Antimicrob Agents* 2012; 39: 283–94
- 21 Lübbert C, Fauchaux S, Becker-Rux D et al. Rapid emergence of secondary resistance to gentamicin and colistin following selective digestive decontamination in patients with KPC-2-producing *Klebsiella pneumoniae*: a single-centre experience. *Int J Antimicrob Agents* 2013; 42: 565–70
- 22 Maechler F, Schwab F, Geffers C et al. Antibiotic stewardship in Germany: a cross-sectional questionnaire survey of 355 intensive care units. *Infection* 2014; 42: 119–25
- 23 Mattner F, Bange FC, Meyer E et al. Preventing the spread of multidrug-resistant gram-negative pathogens: recommendations of an expert panel of the German Society for Hygiene and Microbiology. *Dtsch Arztebl Int* 2012; 109: 39–45
- 24 Meyer E, Schwab F, Pollitt A et al. Impact of a change in antibiotic prophylaxis on total antibiotic use in a surgical intensive care unit. *Infection* 2010; 38: 19–24
- 25 Meyer E, Gastmeier P, Deja M et al. Antibiotic consumption and resistance: Data from Europe and Germany. *Int J Med Microbiol* 2013; 303: 388–95
- 26 Ott E, Saathoff S, Graf K et al. The prevalence of nosocomial and community acquired infections in a university hospital: an observational study. *Dtsch Arztebl Int* 2013; 110: 533–40
- 27 Paskovaty A, Pflomm JM, Myke N et al. A multidisciplinary approach to antimicrobial stewardship: evolution into the 21st century. *Int J Antimicrob Agents* 2005; 25: 1–10
- 28 Pope SD, Dellit TH, Owens RC et al. Results of survey on implementation of Infectious Diseases Society of America and Society for Healthcare Epidemiology of America guidelines for developing an institutional program to enhance antimicrobial stewardship. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2009; 30: 97–8
- 29 Schweickert B, Kern WV, de With K et al. Surveillance of antibiotic consumption: Clarification of the “definition of data on the nature and extent of antibiotic consumption in hospitals according to section sign 23 paragraph 4 sentence 2 of the IfSG”. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* 2013; 56: 903–12
- 30 Society for Healthcare Epidemiology of America; Infectious Diseases Society of America; Pediatric Infectious Diseases Society. Policy statement on antimicrobial stewardship by the Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA), the Infectious Diseases Society of America (IDSA), and the Pediatric Infectious Diseases Society (PIDS). *Infect Control Hosp Epidemiol* 2012; 33: 322–7
- 31 Tacconelli E. Antimicrobial use: risk driver of multidrug-resistant microorganisms in healthcare settings. *Curr Opin Infect Dis* 2009; 22: 352–8
- 32 Thern J, De With K, Strauss R et al. Selection of hospital antimicrobial prescribing quality indicators: a consensus among German antibiotic stewardship (ABS) networkers. *Infection* 2014; 42: 351–62
- 33 Theuretzbacher U. Accelerating resistance, inadequate antibacterial drug pipelines and international responses. *Int J Antimicrob Agents* 2012; 39: 295–9
- 34 Theuretzbacher U, Mouton JW. Update on antibacterial and antifungal drugs – can we master the resistance crisis?. *Curr Opin Pharmacol* 2011; 11: 429–32
- 35 van der Velden LB, Tromp M, Bleeker-Rovers CP et al. Non-adherence to antimicrobial treatment guidelines results in more broad-spectrum but not more appropriate therapy. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2012; 31: 1561–8
- 36 van de Sande-Bruinsma N, Grundmann H, Verloo D et al. Antimicrobial drug use and resistance in Europe. *Emerg Infect Dis* 2008; 14: 1722–30
- 37 Vehreschild JJ, Morgen G, Cornely OA et al. Evaluation of an infectious disease consultation programme in a German tertiary care hospital. *Infection* 2013; 41: 1121–8
- 38 Wagenlehner FM, Bartoletti R, Cek M et al. Antibiotic stewardship: a call for action by the urologic community. *Eur Urol* 2013; 64: 358–60
- 39 Zoutman DE, Ford BD. The relationship between hospital infection surveillance and control activities and antibiotic-resistant pathogen rates. *Am J Infect Control* 2005; 33: 1–5



## Lässt sich die Antibiotikaverordnungspraxis im Krankenhaus durch hausinterne Richtlinien beeinflussen?

### Interventionsstudie am Universitätsklinikum Halle (Saale)

Can the antibiotic prescription practice in a hospital be influenced by in-house guidelines?

An interventional study at the University Hospital Halle (Saale), Germany

C.Lübbert<sup>1,2</sup> U.Schumacher<sup>3</sup> S.Stareprawo<sup>4</sup> J.Claus<sup>1</sup> G.Heef-Erler<sup>5</sup> C.Fiebig<sup>6</sup> K.de With<sup>7,8</sup> D.Wilhelms<sup>3</sup> A.S.Kekule<sup>3</sup> T.Klöss<sup>9</sup> S.Moritz<sup>10</sup>

<sup>1</sup> Klinik und Poliklinik für Innere Medizin I, Universitätsklinikum Halle (Saale)

<sup>2</sup> Fachbereich Infektions- und Tropenmedizin, Klinik und Poliklinik für Gastroenterologie und Rheumatologie, Department für Innere Medizin, Neurologie und Dermatologie, Universitätsklinikum Leipzig

<sup>3</sup> Institut für Medizinische Mikrobiologie, Universitätsklinikum Halle (Saale)

<sup>4</sup> Universitätsapotheke, Universitätsklinikum Halle (Saale)

<sup>5</sup> Medizinreferentin des Klinikumsvorstandes, Universitätsklinikum Halle (Saale)

<sup>6</sup> Stabsstelle Qualitätsmanagement, Universitätsklinikum Halle (Saale)

<sup>7</sup> Zentrum für Infektiologie, Universitätsklinikum Freiburg

<sup>8</sup> Zentralbereich Klinische Infektiologie, Universitätsklinikum Dresden

<sup>9</sup> Klinikumsvorstand, Universitätsklinikum Halle (Saale)

<sup>10</sup> Klinik für Anästhesiologie und operative Intensivmedizin, Universitätsklinikum Halle (Saale)

Tab. A online Mikrobiologische Erregernachweise am UKH 2010 bis 2012.

Alle Isolate, alle Materialien	2010	2011	2012	2010-2011	2011-2012
Anteil grampositive Kokken	51,9%	51,1%	47,8%	-0,8%	-3,3%
Anteil gramnegative Stäbchen	31,9%	30,9%	34,2%	-1%	+3,3%
Anteil Pilze	9,2%	9,1%	8,7%	-0,1%	-0,4%
Anteil Anaerobier	3,7%	4,0%	4,8%	+0,3%	+0,8%
Anteil Sonstige	3,2%	4,9%	4,4%	+1,7%	-0,5%
TOP 10 Gesamt	2010	2011	2012	2010-2011	2011-2012
Koagulase-negative Staphylokokken (KNS)	5421	5590	5327	+3,1%	-4,7%
Enterokokken	3909	3818	3120	-2,3%	-18,3%
Staphylococcus aureus	2518	2284	2241	-9,3%	-1,9%
Streptokokken	2179	2396	1860	+10%	-22,4%
Escherichia coli	3566	3288	3846	-7,8%	+17%
Klebsiella spp.	1172	1160	1259	-1%	+8,5%
Proteus spp.	901	678	696	-24,8%	+2,7%
Enterobacter spp.	689	645	739	-6,4%	+14,6%
Acinetobacter spp.	306	299	314	-2,3%	+5%
Pseudomonas spp.	850	769	708	-9,5%	-7,9%
Summe	21511	20927	20110	-2,7%	-3,9%
TOP 10 Blutkultur	2010	2011	2012	2010-2011	2011-2012
Koagulase-negative Staphylokokken (KNS)	731	744	900	+1,8%	+21%
Enterokokken	177	188	175	+6,2%	-6,9%
Staphylococcus aureus	189	184	250	-2,6%	+35,9%
Streptokokken	66	50	51	-24,2%	+2%
Escherichia coli	231	223	255	-3,5%	+14,3%
Klebsiella spp.	54	75	69	+38,9%	-8%
Proteus spp.	27	18	16	-33,3%	-11,1%
Enterobacter spp.	35	57	30	+62,9%	-47,4%
Acinetobacter spp.	15	13	8	-13,3%	-38,5%
Pseudomonas spp.	25	28	18	+12%	-35,7%
Summe	1550	1580	1772	+1,9%	+12,2%
Erreger mit Multiresistenz, alle Isolate	2010	2011	2012	2010-2011	2011-2012
MRSA-Rate	11%	12%	17%	+1%	+5%
VRE-Rate (Enterococcus faecium)	17%	21%	15%	+4%	-6%
Anteil E. coli, mit Ceph-3G-Resistenz	17%	22%	36%	+5%	+14%
Anteil E. coli, mit Fluorchinolon-Resistenz	19%	31%	34%	+12%	+3%
Anteil Klebsiella spp., mit Ceph-3G-Resistenz	9%	14%	20%	+5%	+6%
Anteil Klebsiella spp., mit Fluorchinolon-Resistenz	7%	12%	15%	+5%	+3%
Anteil Enterobacter spp., mit Ceph-3G-Resistenz	27%	32%	43%	+5%	+11%
Anteil Enterobacter spp., mit Fluorchinolon-Resistenz	6%	6%	12%	/	+6%
Anteil Acinetobacter spp., mit Carbapenem-Resistenz	2%	6%	4%	+4%	-2%
Anteil Pseudomonas aeruginosa, mit Carbapenem-Resistenz	10%	10%	10%	/	/
Erreger mit Multiresistenz, Blutkulturen	2010	2011	2012	2010-2011	2011-2012
Anteil E. coli, mit Ceph-3G-Resistenz	16%	17%	21%	+1%	+4%
Anteil Klebsiella spp., mit Ceph-3G-Resistenz	18,5%	11%	24%	-7,5%	+13%
Clostridium difficile-Infektionen (CDI)	2010	2011	2012	2010-2011	2011-2012
C. difficile-Nachweise mit klinischer Symptomatik	190	156	115	-17,9%	-26,3%
Ceph-3G = Drittgenerationscephalosporine					

Während ein positiver Effekt auf die Senkung der Inzidenz von CDI erbracht werden konnte, ließ sich ein Einfluss von ABS-Maßnahmen auf die Entstehung von Resistenzen bislang allerdings nicht hinreichend belegen [23]. Insofern kann die Notwendigkeit einer strikten Infektionsprävention nach dem „zero tolerance“-Prinzip nicht genug betont werden.

#### **5.4 Ausblick**

Die Folgen einer modernen Hochleistungsmedizin, die darauf abzielt, in einem ertragsorientierten System in möglichst kurzer Zeit (Verweildauerzensierung) möglichst viele (Fallzahlbemessung) komplex kranke Patienten (Fallschwereindex) zu behandeln, beschwören Hygienedefizite mit daraus resultierenden Ausbruchssituationen geradezu herauf, insbesondere wenn die Personalausstattung in einer generellen Unterfinanzierungssituation der klinischen Hochschulmedizin nicht ausreichend an die Bettenbelegungsrate angepasst ist (wobei verbindliche nationale Pflegeschlüssel für die Betreuung von isolationspflichtigen Patienten bislang fehlen) und Hygienefehler unter dem Selektionsdruck einer breiten Antibiotikaaanwendung stattfinden.

In der Praxis sind die meisten Krankenhäuser in Deutschland auf die bereits eingetretenen Konsequenzen der zunehmenden Inzidenz und Prävalenz von isolationspflichtigen MRE- und *C. difficile*-Fällen unzureichend vorbereitet. In Ermangelung geeigneter baulicher Voraussetzungen mit Vorhaltung einer ausreichenden Zahl von Einzelzimmern zu Zwecken der Isolation sind Bettensperrungen mit entsprechenden Erlösausfällen von ca. 250 bis 350 Euro pro fehlendem Belegungstag im Bereich der Normalstationen und ca. 1000 bis 1300 Euro im Bereich der Intensivmedizin [106] in allen Kliniken ein enormes Problem. Entsprechende bauliche und prozessorale Neuordnungen sind somit überfällig, wobei der Aufbau spezieller Isolierstationen für Patienten mit MRE-Nachweis zumindest in KPC-Endemiegebieten ein erfolversprechender Lösungsansatz zu sein scheint [91].

Übergeordnete Schätzungen mit Betrachtung von über Bettensperrungen hinaus entstehenden Kosten (Personalmehrbedarf, Mehrkosten für Diagnostik, Logistik, Therapeutika, Flächendesinfektion etc.), die im Jahr 2013 von den amerikanischen CDC vorgelegt wurden, beziffern beispielsweise allein die Mehrkosten für die Krankheitslast von CDI in den USA auf mindestens 1 Mrd. US-Dollar jährlich [11]. Insofern sind primäre Investitionen, die eine strikte Einhaltung von Hygienemaßnahmen ermöglichen, zur Vermeidung sekundärer Kostensteigerungen dringlich geboten.

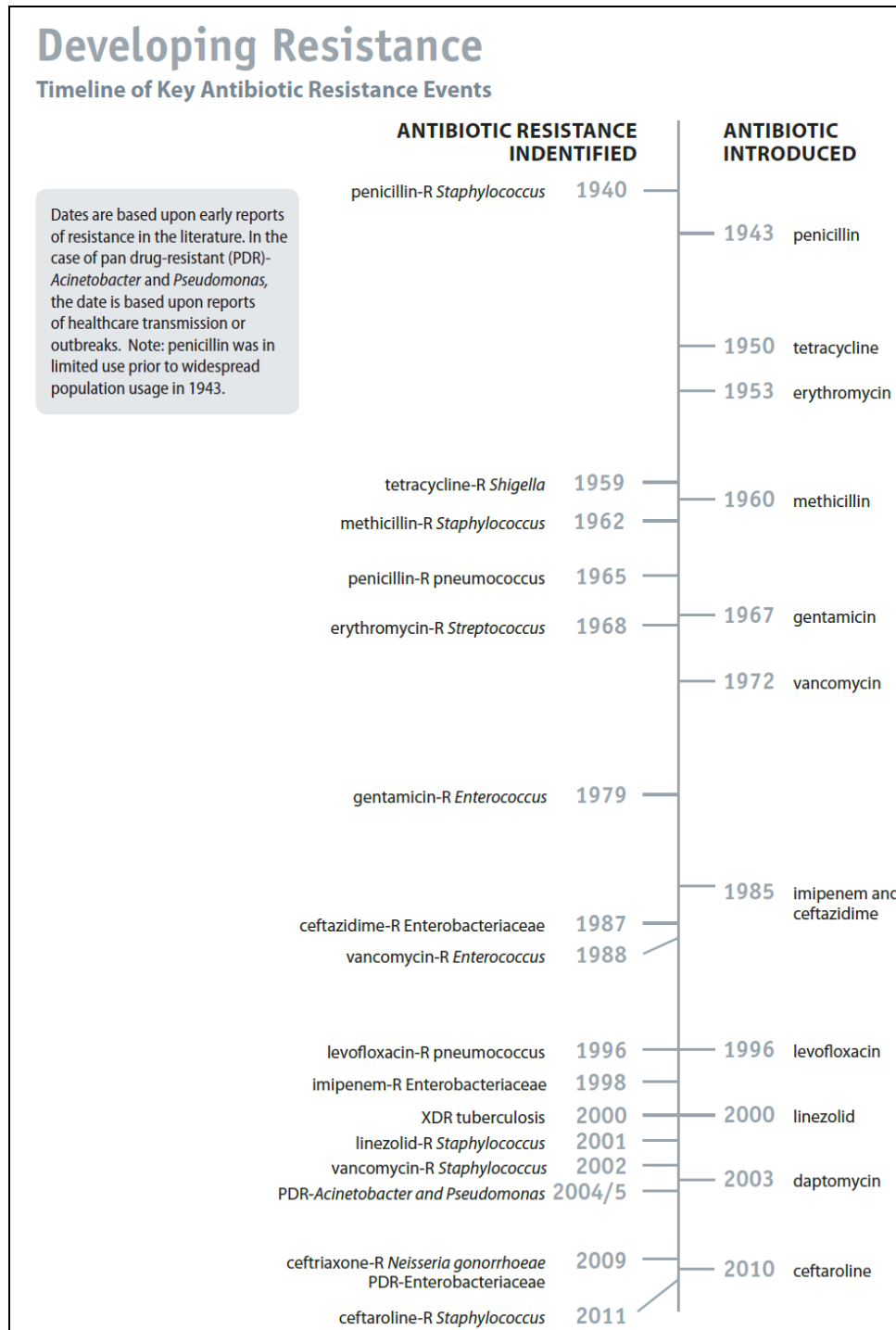
Bei der Anstellung von Kosten-Nutzen-Überlegungen für Screening-Programme auf MRE wie CRE zeigen die spezifischen Leipziger Erfahrungen, dass diese bislang aus dem



Gesamtbudget von den Kliniken zu tragenden Kosten gegen die unter Umständen millionenschweren Kosten einer Ausbruchsbewältigung abgewogen werden müssen und somit Kosteneinsparungen gegenüber einem „worst case“-Szenario möglich sind.

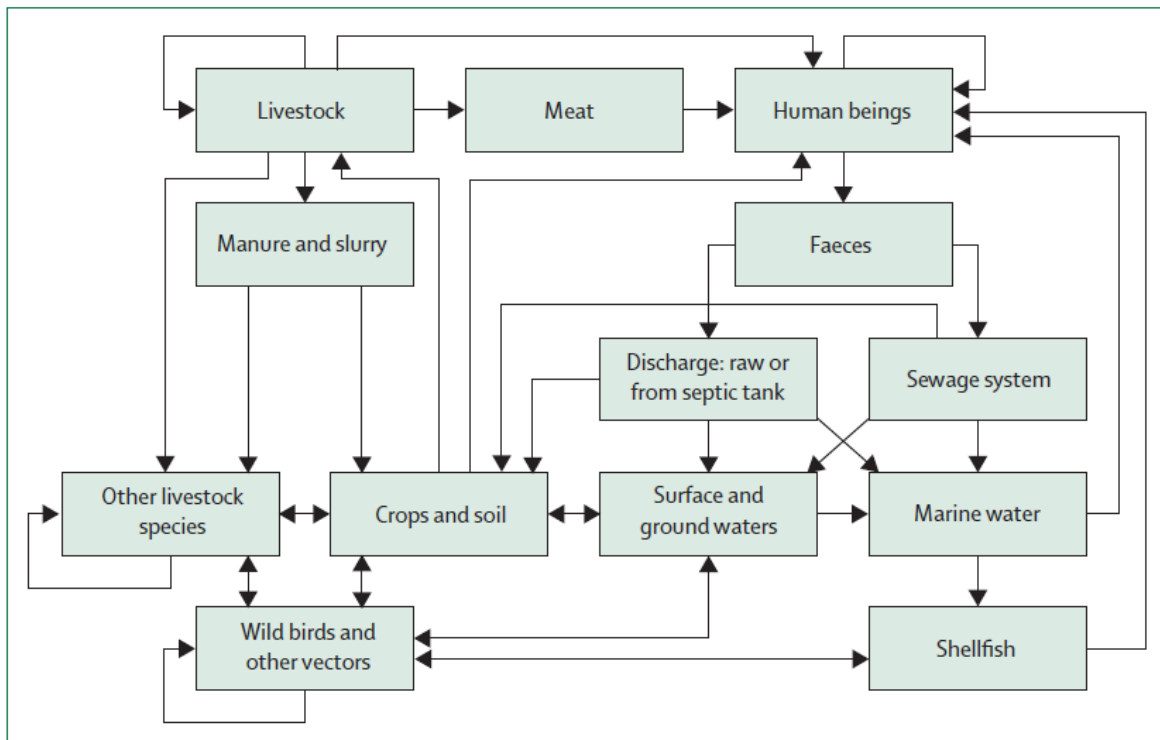
Das größte Problem bezüglich der derzeit „trockenen“ Antibiotika-Pipeline stellt die mangelnde Forschung dar: Für die pharmazeutische Industrie ist die Entwicklung neuer Antibiotika nicht ausreichend lukrativ, da mit diesen keine hohen Preise, wie sie zum Beispiel für onkologische Chemotherapeutika oder neue antivirale Substanzen erzielt wurden, erreichbar sind [9,11,19-21]. Auch widersprechen sich hier zwei grundlegende Tendenzen: Auf der einen Seite wird empfohlen, neue Antibiotika im Sinne von Reserve-Antibiotika zurückhaltend und nur bei strenger Indikationsstellung einzusetzen. Andererseits müssen sich die hohen Entwicklungskosten in Höhe von 500 Millionen bis 1 Milliarde Euro für eine neue Substanz für ein Pharmaunternehmen während der begrenzten Patentlaufzeit von in der Regel nur 10 Jahren amortisieren [11,19,21].

Die Erfahrung der letzten Jahrzehnte zeigt zudem, dass noch auf jede Antibiotika-Neuentwicklung nach relativ kurzer Zeit entsprechend adaptierte resistente Erreger folgten (Abbildung 8).



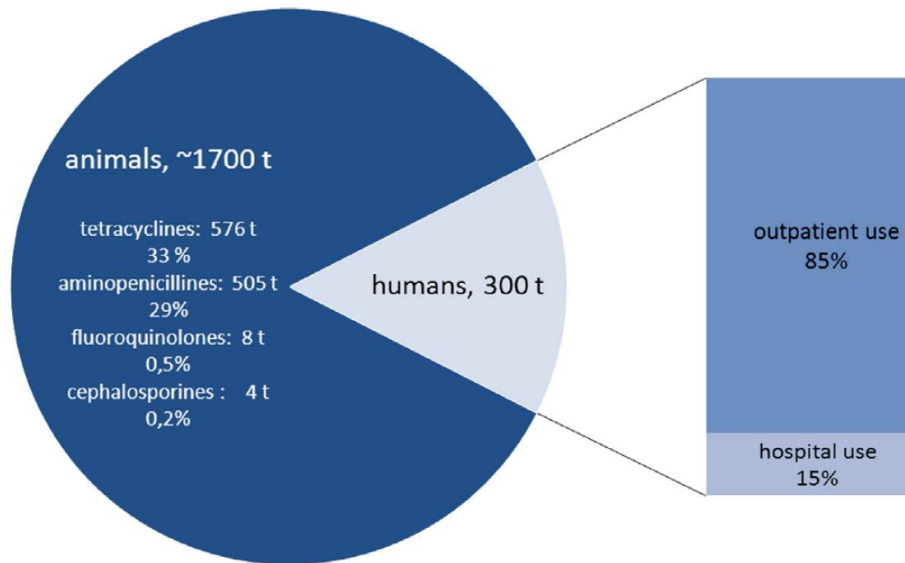
**Abbildung 8:** Zeitachse der Markteinführung wichtiger Antibiotika, verknüpft mit dem Nachweis resistenter Erreger, aus [11]

Nachhaltige Verbesserungen hinsichtlich der globalen Ausbreitung von multiresistenten Erregern (mit offensichtlich komplexen Reservoirs für bakterielle Resistenzgene, siehe **Abbildung 9**) werden sich nur durch grundlegende Umgestaltungen in Umwelt, Landwirtschaft, Tierzucht und Gesundheitswesen mit sparsamer und möglichst gezielter Anwendung von Antibiotika und Antimykotika erzielen lassen [107]. Dies muss als wichtige gesamtgesellschaftliche Aufgabe verstanden werden.



**Abbildung 9:** Wichtige Reservoirs von bakteriellen Resistenzgenen in Umwelt und Landwirtschaft, aus [107]

In der Landwirtschaft und der Veterinärmedizin, wo der überwiegende Verbrauch von Antibiotika stattfindet (**Abbildung 10**), werden dazu neben einer konsequenten Überwachung der Antibiotikaaanwendung auch Verbote einzelner für die Humanmedizin unentbehrlicher Substanzen erforderlich sein. Damit einhergehende Konsequenzen (z.B. eine Erhöhung der Fleischpreise) müssen auch politisch verantwortet werden.



**Abbildung 10:** Verteilung des jährlichen Antibiotikaverbrauchs in Deutschland (in t = Tonnen), aus [108]

Besser als im Bereich der MRE sieht die Situation bei *C. difficile* aus, wo rationale Anwendung von Antibiotika und verbesserte Hygienemaßnahmen in einer ganzen Reihe von Ländern bereits zu einer Stabilisierung der Situation oder sogar Abnahme der Inzidenz geführt haben [19,23].

Um Risikopopulationen hospitalisierter Patienten vor potentiell lebensbedrohlichen Transmissionen von Erregern mit Multiresistenz- oder Hypervirulenzeigenschaften effektiv schützen zu können, sind erweiterte Surveillance und konsequent umgesetzte krankenhaushygienische Maßnahmen in der momentanen Situation unumgänglich.

## **7 ANLAGEN**

### **7.1 Anlage 1: ERKLÄRUNG ÜBER DIE EIGENSTÄNDIGE ABFASSUNG DER ARBEIT**

Hiermit erkläre ich, dass ich die vorliegende Arbeit selbständig und ohne unzulässige Hilfe oder Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe. Ich versichere, dass die vorliegende Arbeit weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde zum Zwecke einer Habilitation oder eines anderen Prüfungsverfahrens vorgelegt wurde. Alles aus anderen Quellen oder von anderen Personen übernommene Material, das in der Arbeit verwendet wurde oder auf das direkt Bezug genommen wird, wurde als solches kenntlich gemacht. Insbesondere wurden alle Personen genannt, die an der Entstehung dieser Arbeit beteiligt waren. Ich erkenne die Habilitationsordnung der Medizinischen Fakultät der Universität Leipzig an.

Leipzig, den 30.09.2014

Dr. med. Christoph Lübbert



## **7.2      Anlage 2: LEBENSLAUF**

### **Persönliche Angaben**

Name: Dr. med. Christoph Lübbert  
Geburtsdatum: 06.01.1971  
Geburtsort: Ratzeburg (Schleswig-Holstein)  
Familienstand: Verheiratet, ein Kind  
Wohnanschrift: Rathenauplatz 20, 06114 Halle (Saale)

### **Schulbildung**

1977-81                      Grundschule Ratzeburg  
1981-90                      Gymnasium Lauenburgische Gelehrtenschule Ratzeburg  
1990                          Abitur

### **Zivildienst**

1990-91                      Naturschutzstelle Nord der Umweltstiftung  
WWF-Deutschland, Mölln (Schleswig-Holstein)

### **Hochschulbildung**

1991-92                      Studium der Biologie, Christian-Albrechts-Universität zu Kiel  
1992-99                      Studium der Medizin, Christian-Albrechts-Universität zu Kiel  
1994                          Physikum  
1999                          3. Staatsexamen und Promotion

### **Auslandsaufenthalte während des Studiums**

1995                          Famulatur am Kantonsspital Laufen (Schweiz)  
Klinik für Chirurgie  
1996                          Famulatur an der Xi'an Medical University (VR China)  
First Affiliated Teaching Hospital  
Klinik für Hepatologie, Klinik für Traditionelle Medizin (TCM)  
Stipendium der Deutsch-Chinesischen Ges. f. Medizin (DCGM)  
1997                          Famulatur an der Mahidol University, Bangkok (Thailand)  
Hospital for Tropical Diseases  
1998-99                      Ausbildung im Praktischen Jahr (PJ) am Kantonsspital Baden  
(Universität Zürich, Schweiz) in der Klinik für Anästhesiologie und  
Intensivmedizin sowie am Ngwelezana Hospital (Universität Durban,  
Südafrika) in den Kliniken für Chirurgie und Geburtshilfe

## Promotion

1999 "Methodenvergleich und Evaluierung einer Polymerase-Kettenreaktion (PCR) zur Frühdiagnostik von Zytomegalievirus-Erkrankungen bei Transplantationspatienten - Eine prospektive Studie"  
Institut für Virologie der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel  
(Ltg.: Prof. Dr. med. Peter Rautenberg)  
Experimenteller Teil von 1996-98  
Bewertung: "magna cum laude"

## Beruflicher Werdegang

2000-01 Arzt im Praktikum (AiP) am Wilhelm-Augusta-Krankenhaus,  
Ratzeburg, Klinik für Innere Medizin (Chefarzt: Dr. med. U. Magens)

2001 Vollapprobation

2001-04 Assistenzarzt am Klinikum St. Georg, Leipzig,  
Klinik für Gastroenterologie, Infektiologie, Nephrologie und Geriatrie  
(Chefarzt: Prof. Dr. med. B.R. Ruf)

2004 Diploma in Tropical Medicine & Public Health (D.T.M.&H.),  
Liverpool School of Tropical Medicine (Großbritannien)

2005-08 Assistenzarzt am Universitätsklinikum Halle (Saale),  
Klinik für Allgemeine Innere Medizin, Gastroenterologie,  
Rheumatologie, Infektiologie und Internistische Intensivmedizin  
(Direktor bis 2005: Prof. Dr. med. W.E. Fleig, Kommissarischer  
Direktor von 2006-08: Prof. Dr. med. G. Keyßer)

2006 Facharztanerkennung in Innerer Medizin

2007 Anerkennung der Zusatzbezeichnung Infektiologie

2007 Berufung in die Fach- und Prüfungskommission Infektiologie  
der Ärztekammer Sachsen-Anhalt

2008 Erteilung der vollen Weiterbildungsbefugnis für die  
Zusatzbezeichnung Infektiologie (12 Monate) durch die Ärztekammer  
Sachsen-Anhalt

2008 Anerkennung der Schwerpunktbezeichnung Gastroenterologie

2008-12 Oberarzt am Universitätsklinikum Halle (Saale),  
Klinik für Gastroenterologie, Pneumologie und Infektiologie  
(Direktor: Prof. Dr. med. T. Seufferlein)

2011	Ernennung zum Vorsitzenden der Fach- und Prüfungskommission Infektiologie der Ärztekammer Sachsen-Anhalt
2012	Zertifizierung als Infektiologe DGI
seit 2012	Oberarzt am Universitätsklinikum Leipzig, Department für Innere Medizin, Neurologie und Dermatologie, Klinik für Gastroenterologie und Rheumatologie (Direktor: Prof. Dr. med. J. Mössner)
2012	Übernahme der Fachbereichsleitung Infektions- und Tropenmedizin
2013	Berufung in die Fach- und Prüfungskommission Infektiologie der Sächsischen Landesärztekammer
2013	Erteilung der vollen Weiterbildungsbefugnis für die Zusatzbezeichnung Infektiologie (12 Monate) durch die Sächsische Landesärztekammer

Leipzig, den 30.09.2014

Dr. med. Christoph Lübbert

### 7.3 Anlage 3: PUBLIKATIONSVERZEICHNIS

#### Originalarbeiten (peer review)

#### Erst- und Seniorautorenschaften

**Lübbert C**, Schumacher U, Stareprawo S, Claus J, Heess-Erler G, Fiebig C, de With K, Wilhelms D, Kekulé AS, Klöss T, Moritz S. Lässt sich die Antibiotikaverordnungspraxis im Krankenhaus durch hausinterne Richtlinien beeinflussen? Interventionsstudie am Universitätsklinikum Halle (Saale). Deutsche Medizinische Wochenschrift 2014; 139 (50): 2578-84

**Lübbert C**, Rodloff AC, Laudi S, Simon P, Busch T, Mössner J, Bartels M, Kaisers UX. Lessons learned from excess mortality associated with Klebsiella pneumoniae carbapenemase-2-producing K. pneumoniae in liver transplant recipients. Liver Transplantation 2014; 20 (6): 736-8

**Lübbert C**, Lippmann N, Busch T, Kaisers UX, Ducomble T, Eckmanns T, Rodloff AC. Long-term carriage of Klebsiella pneumoniae carbapenemase-2-producing K. pneumoniae after a large single-center outbreak in Germany. American Journal of Infection Control 2014; 42 (4): 376-80

**Lübbert C\***, Becker-Rux D\*, Rodloff AC, Laudi S, Busch T, Bartels M, Kaisers UX. Colonization of liver transplant recipients with KPC-producing Klebsiella pneumoniae is associated with high infection rates and excess mortality: a case-control analysis. Infection 2014; 42 (2): 309-16

\* = geteilte Erstautorenschaft

Weis S, John E, Lippmann N, Mössner J, **Lübbert C**. Clostridium difficile-Infektionen (CDI) im Wandel der Zeit - ein Thema nur für den Internisten? Zentralblatt für Chirurgie 2014; 139 (4): 460-8

**Lübbert C**, Fauchaux S, Becker-Rux D, Laudi S, Dürrbeck A, Busch T, Gastmeier P, Eckmanns T, Rodloff AC, Kaisers UX. Rapid emergence of secondary resistance to gentamicin and colistin following selective digestive decontamination in patients with KPC-2-producing Klebsiella pneumoniae: a single-centre experience. International Journal of Antimicrobial Agents 2013; 42 (6): 565-70

**Lübbert C**, Johann C, Kekulé AS, Worlitzsch D, Weis S, Mössner J, Behl S, Seufferlein T. Immunsuppressive Behandlung als Risikofaktor für das Auftreten einer Clostridium difficile-Infektion (CDI). Zeitschrift für Gastroenterologie 2013; 51 (11): 1251-8

**Lübbert C**, Wilhelms D, Worlitzsch D, Ettrich TJ, Behl S, Seufferlein T. Antibiotische Therapie von Enterokokken-Infektionen in der Gastroenterologie mit Daptomycin – erste Erfahrungen aus der Registerstudie EU-CORE (European Cubicin® Outcomes Registry and Experience). Zeitschrift für Gastroenterologie 2012; 50 (4): 373-81

### **Originalarbeiten (peer review)**

#### **Ko-Autorenschaften**

Ducomble T, Fauchoux S, Helbig U, Kaisers UX, König B, Knaust A, **Lübbert C**, Möller I, Rodloff AC, Schweickert B, Eckmanns T. A large hospital outbreak of KPC-2-producing Klebsiella pneumoniae: Investigating mortality and the impact of screening for KPC-2 with polymerase chain reaction. Journal of Hospital Infection 2015; 89 (3): 179-85

Majcher-Peszynska J, Sass M, Schipper S, Czaika V, Gussmann A, Lobmann R, Mundkowski RG, **Lübbert C**, Kujath P, Ruf BR, Koch H, Schareck W, Klar E, Drewelow B; for the Moxifloxacin-DFI Study Group. Pharmacokinetics and penetration of moxifloxacin into infected diabetic foot tissue in a large diabetic patient cohort. European Journal of Clinical Pharmacology 2011; 57 (2): 135-42

Rautenberg P, **Lübbert C**, Weers W, Boetel E, Schweichler J, Zhou L, Costard-Jaeckle A, Kraemer-Hansen H, Harder TC. Evaluation of the AmpliSensor PCR and the SHARP signal detection system for the early prediction of symptomatic CMV infection in solid transplant recipients. Journal of Clinical Virology 1999; 13 (2): 81-94

### **Briefe an Herausgeber mit Originaldaten (peer review)**

Lippmann N\*, **Lübbert C\***, Kaiser T, Kaisers UX, Rodloff AC. Clinical epidemiology of Klebsiella pneumoniae carbapenemases. Lancet Infectious Diseases 2014; 14 (4): 271-2

\* = geteilte Erstautorenschaft



### **Weitere Originalia (nicht in PubMed gelistet)**

**Lübbert C**, Weis S, John E, Dietze N, Feisthammel J, Hoffmeister A, Mössner J, Kranz H. Die Stuhlübertragung („Stuhltransplantation“) als Therapieprinzip bei schwerer, wiederkehrender Clostridium difficile-Infektion – ein wichtiges Thema auch für die Endoskopie. Endo-Praxis 2014, 30 (2): 72-8

**Lübbert C**, Lippmann N, Rodloff AC. Hochresistente Enterobakterien: Systematisches Screening ist notwendig. Deutsches Ärzteblatt 2013; 110 (46): A 2206-7

**Lübbert C**, Grünewald T, Gottschalk R, Kurth R, Ruf BR. Respiratorische Virusinfektionen - Differentialdiagnose. Deutsches Ärzteblatt 2003; 100 (48): A 3143-6

### **Übersichtsarbeiten (peer review)**

**Lübbert C, John E, von Müller L.** Clostridium difficile infection - guideline-based diagnosis and treatment. Deutsches Ärzteblatt International 2014; 111 (43): 723-31

**Lübbert C**, Wiegand J, Karlas T. Therapy of liver abscesses. Viszeralmedizin 2014; 30 (5): 334-41

**Lübbert C**, Weis S. Medikamentöse Therapie der infektiösen Diarrhoe – Teil 2: Chronische Diarrhoe. Der Internist 2013; 54 (12): 1513-9

**Lübbert C**, Weis S. Medikamentöse Therapie der infektiösen Diarrhoe – Teil 1: Akute Diarrhoe. Der Internist 2013; 54 (11): 1383-92

Bach AG, **Lübbert C**, Behrmann C, Surow A. Dünndarmdivertikel – Diagnose und Komplikationen. Deutsche Medizinische Wochenschrift 2011; 136 (4): 140-4

Albert JG, **Lübbert C**, Surow A, Zeuzem S. Die Divertikelkrankheit des Dünndarms im Zeitalter der Dünndarmendoskopie. Zeitschrift für Gastroenterologie 2009; 47 (7): 674-81

### **Weitere Übersichtsarbeiten (nicht in PubMed gelistet)**

**Lübbert C.** Was lernen wir aus dem Leipziger KPC-Ausbruch? Krankenhaushygiene up2date 2014; 8 (1): 13-20

**Lübbert C.** Fidaxomicin als Alternative zu Vancomycin bei Clostridium difficile-Infektionen. Gastroenterologie up2date 2011; 7 (2): 74-5

**Lübbert C,** Seufferlein T. NSAR-induzierte Ileopathie. Gastroenterologie up2date 2009; 5 (4): 256-8

**Lübbert C.** Das diabetische Fußsyndrom aus infektiologischer Sicht - Bedeutung und Konsequenzen für die Praxis. Notfall & Hausarztmedizin 2005; 31 (10): 475-81

#### **Fallberichte (peer review)**

Wiltberger G, Schmelzle M, Schubert S, **Lübbert C**, Brandmaier P, Berg T, Pfeiffer D, Mohr FW, Jonas S. Invasive cardiac aspergillosis after orthotopic liver transplantation. Zeitschrift für Gastroenterologie 2014; 52 (8): 813-7

Grimm M, **Lübbert C**, Mössner J, Weis S. A young traveller presenting with typhoid fever after oral vaccination: a case report. Journal of Medical Case Reports 2013; 7: 237

**Lübbert C**, Schubert S. Phagocytosis of a mature schizont in severe falciparum malaria. International Journal of Infectious Diseases 2013; 17: e1265

Walldorf J, **Lübbert C**. Tücken der Diagnosestellung und Therapie einer CMV-Kolitis bei einem 30-jährigen HIV-positiven Patienten. Zeitschrift für Gastroenterologie 2013; 51 (8): 740-3

Weber T, Ettrich T, Christopeit M, Lindner A, Holzhausen HJ, Oehme A, Arnold D, Wolf HH, **Lübbert C**, Kekulé AS, Schmoll HJ, Werdan K, Ebelt H. Unklares Fieber und B-Symptome bei einem jungen Schwarzafrikaner. Der Internist 2012; 53 (1): 93-8

Ettrich TJ, **Lübbert C**, Ebelt H, Werdan K. Septischer Schock bei einem nierentransplantierten Patienten nach Genuss von rohem Schweinefleisch. Der Internist 2011; 52 (9): 1114-7

Kreft B, Oehme A, **Lübbert C**, Marsch WC, Kekulé AS. 37-jähriger Patient mit Fieber, Durchfall und Lymphknotenschwellung. Der Internist 2010; 51 (8): 1050-2

Christopeit M, Weber T, Abendroth J, Dollinger M, **Lübbert C**, Oehme A, Kekulé AS, Behre G. HBs seroconversion in a patient with acute hepatitis B treated with entecavir during immunosuppression against severe bronchiolitis obliterans in the course of chronic graft versus host disease. Journal of Clinical Virology 2010; 48 (3): 218-9

**Lübbert C**, Taege C, Seufferlein T, Grunow R. Prolongierter Verlauf einer durch Zeckenstich übertragenen ulzeroglandulären Tularämie bei einer 20-jährigen Patientin. Deutsche Medizinische Wochenschrift 2009; 134 (27): 1405-10

Albert JG, Gittinger FS, Hainz M, **Lübbert C**. In disguise as an acute flare: an unusual differential diagnosis of Crohn's disease. Gut 2009; 58 (6): 742, 832

**Lübbert C**, Albert JG, Hainz M, Pudszuhn A, Seufferlein T. Tonsilläre Aktinomykose als ungewöhnliche Ursache eines Foetor ex ore: Diagnose jenseits des gastroenterologischen Tellerrandes. Medizinische Klinik 2009; 104 (6): 480-3

**Lübbert C**, Opitz B, Harms-Zwingenberger G, Nietsch HH. Hohes Fieber, Panzytopenie und Splenomegalie acht Monate nach einem Mallorca-Urlaub. Medizinische Klinik 2008; 103 (1): 29-35

**Lübbert C**, Wiese M, Haupt R, Ruf BR. Ikterus und schwere Leberfunktionsstörung bei der hormonablativen Behandlung des Prostatakarzinoms. Der Internist 2004; 45 (3): 333-40

## **Bücher und Buchbeiträge**

**Lübbert C** (Hrsg.). Antiinfektiva – Leitfaden für die empirische antiinfektive Therapie und Prophylaxe. 1. Auflage. Leipzig: Universitätsklinikum, 2014: 136 Seiten

**Lübbert C**. Infektionen des Herzens. In: Jassoy C, Schwarzkopf A (Hrsg.). Hygiene, Infektiologie, Mikrobiologie. 2. Auflage. Stuttgart: Thieme, 2013: 248-51

**Lübbert C**. Infektionen des Verdauungstrakts. In: Jassoy C, Schwarzkopf A (Hrsg.). Hygiene, Infektiologie, Mikrobiologie. 2. Auflage. Stuttgart: Thieme, 2013: 254-60

**Lübbert C**. Infektionen der Haut und der Weichteile. In: Jassoy C, Schwarzkopf A (Hrsg.). Hygiene, Infektiologie, Mikrobiologie. 2. Auflage. Stuttgart: Thieme, 2013: 262-8

**Lübbert C**. Infektionen des zentralen Nervensystems (ZNS). In: Jassoy C, Schwarzkopf A (Hrsg.). Hygiene, Infektiologie, Mikrobiologie. 2. Auflage. Stuttgart: Thieme, 2013: 276-9

**Lübbert C**. Infektionen des Auges. In: Jassoy C, Schwarzkopf A (Hrsg.). Hygiene, Infektiologie, Mikrobiologie. 2. Auflage. Stuttgart: Thieme, 2013: 282-4

- Lübbert C.** Infektionen des Ohrs. In: Jassoy C, Schwarzkopf A (Hrsg.). Hygiene, Infektiologie, Mikrobiologie. 2. Auflage. Stuttgart: Thieme, 2013: 286-8
- Lübbert C.** Infektionen von Knochen und Gelenken. In: Jassoy C, Schwarzkopf A (Hrsg.). Hygiene, Infektiologie, Mikrobiologie. 2. Auflage. Stuttgart: Thieme, 2013: 290-3
- Lübbert C.** Sexuell übertragene Krankheiten. In: Jassoy C, Schwarzkopf A (Hrsg.). Hygiene, Infektiologie, Mikrobiologie. 2. Auflage. Stuttgart: Thieme, 2013: 320-30
- Lübbert C.** Tropische und importierte Infektionskrankheiten. In: Jassoy C, Schwarzkopf A (Hrsg.). Hygiene, Infektiologie, Mikrobiologie. 2. Auflage. Stuttgart: Thieme, 2013: 332-7
- Lübbert C.** Infektiologische Notfälle. In: Jassoy C, Schwarzkopf A (Hrsg.). Hygiene, Infektiologie, Mikrobiologie. 2. Auflage. Stuttgart: Thieme, 2013: 340-1
- Schulze MH, **Lübbert C**, Ruf BR. Reisediarrhoe - Wissenswertes für die Praxis. Basel: ComMed, 2004
- Lübbert C**, Schulze MH, Ackermann F, Ruf BR. Aktuelle Therapie bei Diarrhoe - Wissenswertes für die Praxis. Basel: ComMed, 2003
- Lübbert C**, Ruf BR. Haut- und Weichteilinfektionen. In: Classen M, Dierkesmann R, Heimpel H, Koch KM, Meyer J, Müller OA, Specker C, Theiss W (Hrsg.). Rationelle Diagnostik und Therapie in der Inneren Medizin. München: Urban & Fischer, 2003
- Lübbert C**, Ruf BR. Osteomyelitis. In: Classen M, Dierkesmann R, Heimpel H, Koch KM, Meyer J, Müller OA, Specker C, Theiss W (Hrsg.). Rationelle Diagnostik und Therapie in der Inneren Medizin. München: Urban & Fischer, 2003

#### **7.4 Anlage 4: DANKSAGUNG**

Mein besonderer Dank gilt dem Direktor der Klinik für Gastroenterologie und Rheumatologie, Herrn Prof. Dr. med. Joachim Mössner, für seine Unterstützung und die wertvollen Ratschläge bei der Erstellung dieser kumulativen Arbeit.

Dem Direktor des Instituts für Medizinische Mikrobiologie und Infektionsepidemiologie, Herrn Prof. Dr. med. Arne C. Rodloff, und seinen Mitarbeitern danke ich für die tatkräftige Unterstützung klinischer Forschungsprojekte, die Bereitstellung einer Vielzahl mikrobiologischer Daten und die gute Kooperation im klinischen Alltag.

Ich danke meinen Doktorandinnen cand. med. Christina Johann und cand. med. Julia Claus für ihre Unterstützung bei der Erhebung von Daten. Weiter möchte ich mich bei Frau Dipl.-Math. Susanne Behl und Herrn Dr. rer. nat. Thilo Busch bedanken, die mir bei statistischen Fragestellungen stets hilfreich zur Seite standen. Herr Prof. Dr. Stefan Schubert hat mir mit seiner selbstlosen Art im klinischen Alltag nicht selten den Rücken frei gehalten, wofür ich mich nicht genug erkenntlich zeigen kann.

Meinen Kollegen Herrn PD Dr. med. Johannes Wiegand, Herrn PD Dr. med. Jonas Rosendahl, Herrn PD Dr. Matthias Pierer und Herrn Prof. Dr. med. Ulf Wagner gebührt großer Dank für interessante Diskussionen und hilfreiche Ratschläge bei Fragen zur Manuskripterstellung.

Dem Direktor der Klinik für Anästhesiologie und Operative Intensivmedizin, Herrn Prof. Dr. med. Udo X. Kaisers und seinen Mitarbeitern danke ich für die intensive Unterstützung bei der Ermittlung klinischer Daten zu einer großen Zahl von KPC-positiven Studienpatienten.

Ohne den Rückhalt meiner Ehefrau Antje auch in schwierigen Zeiten wären viele Dinge nicht möglich gewesen, ebenso wie durch die Geduld meines Sohnes Malte. Beiden kann ich nicht genug dafür danken.



## 7.5 Anlage 5: REFERENZEN

1. **Rüden H, Gastmeier P, Daschner FD, Schumacher M.** Nosocomial and community-acquired infections in Germany. Summary of the results of the First National Prevalence Study (NIDEP). *Infection* 1997; 25: 199-202
2. **Gastmeier P, Geffers C.** Nosokomiale Infektionen in Deutschland: Wie viele gibt es wirklich? *Dtsch Med Wochenschr* 2008; 133: 1111-5
3. **Ott E, Saathoff S, Graf K, Schwab F, Chaberny IF.** The prevalence of nosocomial and community acquired infections in a university hospital - an observational study. *Dtsch Arztebl Int* 2013; 110: 533-40
4. **Behnke M, Hansen S, Leistner R, Peña Diaz LA, Gropmann A, et al.** Nosocomial infection and antibiotic use - a second national prevalence study in Germany. *Dtsch Arztebl Int* 2013; 110: 627-33
5. **Beyersmann J, Gastmeier P, Grundmann H, Bärwolff S, Geffers C, et al.** Use of multistate models to assess prolongation of intensive care unit stay due to nosocomial infection. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2006; 27: 493-9
6. **Graf K, Ott E, Vonberg RP, Kühn C, Haverich A, Chaberny IF.** Economic aspects of deep sternal wound infections. *Eur J Cardiothorac Surg* 2010; 37: 893-6
7. **Ott E, Bange FC, Reichardt C, Graf K, Eckstein M, et al.** Costs of nosocomial pneumonia caused by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *J Hosp Infect* 2010; 76: 300-3
8. **Vonberg RP, Reichardt C, Behnke M, Schwab F, Zindler S, Gastmeier P.** Costs of nosocomial *Clostridium difficile*-associated diarrhoea. *J Hosp Infect* 2008; 70: 15-20
9. **Boucher HW, Talbot GH, Bradley JS, Edwards JE Jr, Gilbert D, et al.** Bad bugs, no drugs: no ESCAPE! An update from the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2009; 48: 1-12
10. **Peterson LR.** Bad bugs, no drugs: No ESCAPE revisited. *Clin Infect Dis* 2009; 49: 992
11. **Centers for Disease Control and Prevention (CDC).** Antibiotic Resistance Threats in the United States, 2013. <http://www.cdc.gov/drugresistance/threat-report-2013/> Published online September 16, 2013
12. **Munoz-Price LS, Poirel L, Bonomo RA, Schwaber MJ, Daikos GL, et al.** Clinical epidemiology of the global expansion of *Klebsiella pneumoniae* carbapenemases. *Lancet Infect Dis* 2013; 13: 785-96
13. **Tzouveleakis LS, Markogiannakis A, Psychogiou M, Tassios PT, Daikos GL.** Carbapenemases in *Klebsiella pneumoniae* and Other Enterobacteriaceae: an Evolving Crisis of Global Dimensions. *Clin Microbiol Rev* 2012; 25: 682-707

14. **Ben-David D, Kordevani R, Keller N, Tal I, Marzel A, Gal-Mor O, et al.** Outcome of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* bloodstream infections. *Clin Microbiol Infect* 2012; 18: 54-60
15. **Lübbert C, Rodloff AC, Laudi S, Simon P, Busch T, et al.** Lessons learned from excess mortality associated with *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase-2-producing *K. pneumoniae* in liver transplant recipients. *Liver Transplantation* 2014; 20: 736-8
16. **Lübbert C, John E, von Müller L.** *Clostridium difficile* infection - guideline-based diagnosis and treatment. *Dtsch Arztebl Int* 2014; 111: 723-31
17. **Pepin J, Valiquette L, Cossette B.** Mortality attributable to nosocomial *Clostridium difficile*-associated disease during an epidemic caused by a hypervirulent strain in Quebec. *CMAJ* 2005; 173: 1037-42
18. **Boone JH, Archbald-Pannone LR, Wickham KN, Carman RJ, Guerrant RL, et al.** Ribotype 027 *Clostridium difficile* infections with measurable stool toxin have increased lactoferrin and are associated with a higher mortality. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2014; 33: 1045-51
19. **Laxminarayan R, Duse A, Wattal C, Zaidi ZK, Wertheim FK et al.** Antibiotic resistance - the need for global solutions. *Lancet Infect Dis* 2013; 13: 1057-98
20. **Arias CA, Murray BE.** Antibiotic-Resistant Bugs in the 21<sup>st</sup> Century – A Clinical Super-Challenge. *N Engl J Med* 2009; 360: 439-43
21. **World Health Organization (WHO).** Antimicrobial resistance: global report on surveillance 2014.  
<http://www.who.int/drugresistance/documents/surveillancereport/en/>  
Published online April 30, 2014
22. **De With K, Allerberger F, Amann S, Apfalter P, Brodt HR, et al.** S3-Leitlinie „Strategien zur Sicherung rationaler Antibiotika-Anwendung im Krankenhaus“, AWMF-Registernummer 092/001. <http://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/092-001.html> [Accessed 3 January 2014]
23. **Sandora TJ, Goldmann DA.** Preventing Lethal Hospital Outbreaks of Antibiotic-Resistant Bacteria. *N Engl J Med* 2012; 367: 2168-70
24. **Lübbert C, Fauchaux S, Becker-Rux D, Laudi S, Dürrbeck A, et al.** Rapid emergence of secondary resistance to gentamicin and colistin following selective digestive decontamination in patients with KPC-2-producing *Klebsiella pneumoniae*: a single-centre experience. *Int J Antimicrob Agents* 2013; 42: 565-70
25. **Lübbert C.** Was lernen wir aus dem Leipziger KPC-Ausbruch? *Krankenhaushygiene up2date* 2014; 8: 13-20

26. **Lübbert C**, Lippmann N, Rodloff AC. Hochresistente Enterobakterien: Systematisches Screening ist notwendig. *Deutsches Ärzteblatt* 2013; 110 (46): A 2206-2207
27. **Kontopidou F, Giamarellou H, Katerelos P, Maragos A, Kioumis I, et al.** Infections caused by carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* among patients in intensive care units in Greece: a multi-centre study on clinical outcome and therapeutic options. *Clin Microbiol Infect* 2014; 20: 117-23
28. **Giani T, Pini B, Arena F, Conte V, Bracco S, et al.** Epidemic diffusion of KPC carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae* in Italy: results of the first countrywide survey, 15 May to 30 June 2011. *Euro Surveill* 2013; 18 (22): pii:20489
29. **Ben-David D, Masarwa S, Navon-Venezia S, Mishali H, Fridental I, et al.** Carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* in post-acute-care facilities in Israel. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2011; 32: 845-53
30. **Wendt C, Schütt S, Dalpke AH, Konrad M, Mieth M, et al.** First outbreak of *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase (KPC)-producing *K. pneumoniae* in Germany. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2010; 29: 563-570
31. **Kaase M.** Zur aktuellen Situation bei Carbapenemase-bildenden gramnegativen Bakterien in Deutschland. *Epid Bull* 2013; (19): 167-71
32. **Rupnik M, Wilcox MH, Gerding DN.** *Clostridium difficile* infection: new developments in epidemiology and pathogenesis. *Nature Rev Microbiol* 2009; 7: 526-36
33. **Burckhardt F, Friedrich A, Beier D, Eckmanns T.** *Clostridium difficile* surveillance trends, Saxony, Germany. *Emerg Infect Dis* 2008; 14: 691-2
34. **Grünewald T, Kist M, Mutters R, Ruf BR, Kern WV.** *Clostridium difficile* Infektion. *Dtsch Med Wochenschr* 2010; 135: 699-703
35. **Magill SS, Edwards JR, Bamberg W, Beldavs ZG, Dumyati G, et al.** Multistate point-prevalence survey of health care-associated infections. *New Engl J Med* 2014; 370: 1198-208
36. **Weiss B.** Schwer verlaufende *Clostridium-difficile*-Infektionen: IfSG-Surveillancedaten von 2011 und 2012. *Epid Bull* 2013; (25): 5
37. **Zaiss NH, Weile J, Ackermann G, Kuijper E, Witte W, Nuebel U.** A case of *Clostridium difficile*-associated disease due to the highly virulent clone of *Clostridium difficile* PCR ribotype 027, March 2007 in Germany. *Eurosurveillance* 2007; 12(11): E071115.1
38. **Arvand M, Vollandt D, Bettge-Weller G, Harmanus C, Kuijper E, Clostridium difficile study group H.** Increased incidence of *Clostridium difficile* PCR ribotype 027 in Hessen, Germany, 2011 to 2013. *Eurosurveillance* 2014; 19(10): pii: 20732
39. **Bagley ST.** Habitat association of *Klebsiella* species. *Infect Control* 1985; 6: 52-8

40. **Chung DR, Lee SS, Lee HR, Kim HB, Choi HJ, et al. and the Korean Study Group for Liver Abscess.** Emerging invasive liver abscess caused by K1 serotype *Klebsiella pneumoniae* in Korea. *J Infect* 2007; 54: 578–83
41. **Siu LK, Yeh KM, Lin JC, Lin JC Fung CP, Chang FY.** *Klebsiella pneumoniae* liver abscess: a new invasive syndrome. *Lancet Infect Dis* 2012; 12: 881-87
42. **Lübbert C,** Wiegand J, Karlas T. Therapy of liver abscesses. *Viszeralmedizin* 2014; 30: 334-41
43. **Podschun R, Ullmann U.** *Klebsiella* spp. as nosocomial pathogens: epidemiology, taxonomy, typing methods, and pathogenicity factors. *Clin Microbiol Rev* 1998; 11: 589-603
44. **Hall IC, O'Toole E.** Intestinal flora in newborn infants with description of a new pathogenic anaerobe, *Bacillus difficilis*. *Am J Dis Child* 1935; 49: 390-402
45. **Bartlett JG, Onderdonk AB, Cisneros RL, Kasper DL.** Clindamycin-associated colitis due to a toxin-producing species of *Clostridium* in hamsters. *J Infect Dis* 1977; 136: 701-5
46. **Joost I, Speck K, Herrmann M, von Müller L.** Characterisation of *Clostridium difficile* isolates by *slpA* and *tcdC* gene sequencing. *Int J Antimicrob Agents* 2009; 33 Suppl 1: S13-8
47. **Stahlmann J, Schonberg M, Herrmann M, von Müller L.** Detection of nosocomial *Clostridium difficile* infections with toxigenic strains despite negative toxin A/B testing on stool samples. *Clin Microbiol Infect.* 2014 Jan 23. DOI 10.1111/1469-0691.12558 [Epub ahead of print]
48. **Gerding DN, Johnson S, Rupnik M, Aktories K.** Binary toxin CDT: Mechanism, epidemiology, and potential clinical importance. *Gut Microbes* 2013; 5: 15-27
49. **Bauer MP, Notermans DW, van Benthem BH, Brazier JS, Wilcox MH, et al.** *Clostridium difficile* infection in Europe: a hospital-based survey. *Lancet* 2011; 377: 63-73
50. **Talpaert MJ, Gopal Rao G, Cooper BS, Wade P.** Impact of guidelines and enhanced antibiotic stewardship on reducing broad-spectrum antibiotic usage and its effect on incidence of *Clostridium difficile* infection. *J Antimicrob Chemother* 2011; 66: 2168-74
51. **Hensgens MP, Goorhuis A, Dekkers OM, Kuijper EJ.** Time interval of increased risk for *Clostridium difficile* infection after exposure to antibiotics. *J Antimicrob Chemother* 2012; 67: 742-8

52. **Garg S, Mirza YR, Girotra M, Kumar V, Yoselevitz S, et al.** Epidemiology of Clostridium difficile-associated disease (CDAD): a shift from hospital-acquired infection to long-term care facility-based infection. Dig Dis Sci 2013; 58: 3407-12
53. **Dial S, Delaney JA, Barkun AN, Suissa S.** Use of gastric acid-suppressive agents and the risk of community-acquired Clostridium difficile-associated disease. JAMA 2005; 294: 2989-95
54. **Lübbert C, Johann C, Kekulé AS, Worlitzsch D, Weis S, et al.** Immunsuppressive Behandlung als Risikofaktor für das Auftreten einer Clostridium difficile-Infektion (CDI). Z Gastroenterol 2013; 51: 1251-8
55. **Das R, Feuerstadt P, Brandt LJ.** Glucocorticoids are associated with increased risk of short-term mortality in hospitalized patients with clostridium difficile-associated disease. Am J Gastroenterol 2010; 105: 2040-9
56. **Collini PJ, Bauer M, Kuijper E, Dockrell DH.** Clostridium difficile infection in HIV-seropositive individuals and transplant recipients. J Infect Dis 2012; 64: 131-47
57. **Weis S, John E, Lippmann N, Mössner J, Lübbert C.** Clostridium difficile-Infektionen (CDI) im Wandel der Zeit - ein Thema nur für den Internisten? Zentralbl Chir 2014; 139: 460-8
58. **Dansinger ML, Johnson S, Jansen PC, Opstad NL, Bettin KM, Gerding DN.** Protein-losing enteropathy is associated with Clostridium difficile diarrhea but not with asymptomatic colonization: a prospective, case-control study. Clin Infect Dis 1996; 22: 932-7
59. **Figuerola I, Johnson S, Sambol SP, Goldstein EJC, Citron DM, Gerding DN.** Relapse Versus Reinfection: Recurrent Clostridium difficile Infection Following Treatment With Fidaxomicin or Vancomycin. Clin Infect Dis 2012; 55 (Suppl 2): S104-109
60. **Borer A, Saidel-Odes L, Riesenberger K, Eskira S, Peled N, et al.** Attributable mortality rate for carbapenem-resistant Klebsiella pneumoniae bacteremia. Infect Control Hosp Epidemiol 2009; 30: 972-6
61. **Lübbert C, Becker-Rux D, Rodloff AC, Laudi S, Busch T, et al.** Colonization of liver transplant recipients with KPC-producing Klebsiella pneumoniae is associated with high infection rates and excess mortality: a case-control analysis. Infection 2014; 42: 309-16
62. **Satlin MJ, Jenkins SG, Walsh TJ.** The Global Challenge of Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae in Transplant Recipients and Patients With Hematologic Malignancies. Clin Infect Dis 2014; 58: 1274-83



63. **Garner JS, Jarvis WR, Emori TG, Horan TC, Hughes JM.** CDC definitions for nosocomial infections, 1988. *Am J Infect Control* 1988; 16: 128-40
64. **Centers for Disease Control and Prevention (CDC).** July 2013 CDC/NHSN Protocol Clarifications. [http://www.cdc.gov/nhsn/pdfs/pscmanual/17pscnosinfdef\\_current.pdf](http://www.cdc.gov/nhsn/pdfs/pscmanual/17pscnosinfdef_current.pdf) [Accessed 27 September 2013]
65. **Lübbert C, Schumacher U, Stareprawo S, Claus J, Heess-Erler G, et al.** Lässt sich die Antibiotikaverordnungspraxis im Krankenhaus durch hausinterne Richtlinien beeinflussen? Interventionsstudie am Universitätsklinikum Halle (Saale). *Dtsch Med Wochenschr* 2014; 139: 2578-84
66. **Raveh D, Rabinowitz B, Breuer GS, Rudensky B, Yinnon AM.** Risk factors for *Clostridium difficile* toxin-positive nosocomial diarrhoea. *Int J Antimicrob Agents* 2006; 28: 231-7
67. **March A, Aschbacher R, Dhanji H, Livermore DM, Böttcher A, et al.** Colonization of residents and staff of a long-term-care facility and adjacent acute-care hospital geriatric unit by multiresistant bacteria. *Clin Microbiol Infect* 2010; 16: 934-44
68. **Patel G, Huprikar S, Factor SH, Jenkins SG, Calfee DP.** Outcomes of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* infection and the impact of antimicrobial and adjunctive therapies. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2008; 29: 1099-06
69. **Lübbert C, Lippmann N, Busch T, Kaisers UX, Ducomble T, et al.** Long-term carriage of *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase-2-producing *K. pneumoniae* after a large single-center outbreak in Germany. *Am J Infect Control* 2014; 42: 376-80
70. **Tumbarello M, Viale P, Viscoli C, Trecarichi EM, Tumietto F, et al.** Predictors of mortality in bloodstream infections caused by *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase-producing *K. pneumoniae*: importance of combination therapy. *Clin Infect Dis* 2012; 55: 943-50
71. **Qureshi ZA, Paterson DL, Potoski BA, Kilayko MC, Sandovsky G, et al.** Treatment outcome of bacteremia due to KPC-producing *Klebsiella pneumoniae*: superiority of combination antimicrobial regimens. *Antimicrob Agents Chemother* 2012; 56: 2108-13
72. **Sbrana F, Malacarne P, Viaggi B, Constanzo S, Leonetti P, et al.** Carbapenem-sparing antibiotic regimens for infections caused by *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase-producing *K. pneumoniae* in intensive care unit. *Clin Infect Dis* 2013; 56: 697-700
73. **Daikos GL, Tsaousi S, Tzouvelekis LS, Anyfantis I, Psychogiou M, et al.** Carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae* bloodstream infections: lowering

mortality by antibiotic combination schemes and the role of carbapenems.

Antimicrob Agents Chemother 2014; 58: 2322-8

74. **Paul M, Carmeli Y, Durante-Mangoni E, Mouton JW, Tacconelli E, et al.**  
Combination therapy for carbapenem-resistant Gram-negative bacteria. J  
Antimicrobial Chemother 2014. DOI 10.1093/jac/dku168 [Epub ahead of print]
75. **European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST).**  
Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters. Version 2.0.  
<http://www.eucast.org>; 1 Jan 2012. [Accessed 25 November 2013]
76. **Zuckerman T, Benyamini N, Sprecher H, Fineman R, Finkelstein R, et al.** SCT in  
patients with carbapenem resistant *Klebsiella pneumoniae*: a single center  
experience with oral gentamicin for the eradication of carrier state. Bone Marrow  
Transplant 2011; 46: 1126-30
77. **Saidel-Odes L, Polachek H, Peled N, Riesenbergh K, Schlaeffer F, et al.** A  
Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial of Selective Digestive  
Decontamination Using Oral Gentamicin and Oral Polymyxin E for Eradication of  
Carbapenem-Resistant *Klebsiella pneumoniae* Carriage. Infect Control Hosp  
Epidemiol 2012; 33: 14-9
78. **de Jonge E, Schultz MJ, Spanjaard L, Bossuyt PM, Vroom MB, et al.** Effects of  
selective decontamination of digestive tract on mortality and acquisition of resistant  
bacteria in intensive care: a randomised controlled trial. Lancet 2003; 362: 1011-6
79. **de Smet AM, Kluytmans JA, Cooper BS, Mascini EM, Benus RF, et al.**  
Decontamination of the digestive tract and oropharynx in ICU patients. N Engl J  
Med 2009; 360: 20-31
80. **Surawicz CM, Alexander J.** Treatment of refractory and recurrent *Clostridium difficile*  
infection. Nature Rev Gastroenterol Hepatol 2011; 8: 330-9
81. **Lowy I, Molrine DC, Leav BA, Blair BM, Baxter R, et al.** Treatment with monoclonal  
antibodies against *Clostridium difficile* toxins. N Engl J Med 2010; 362: 197-205
82. **Anosova NG, Brown AM, Li L, Liu N, Cole LE, et al.** Systemic antibody responses  
induced by a two-component *Clostridium difficile* toxoid vaccine protect against C.  
*difficile*-associated disease in hamsters. J Med Microbiol 2013; 62: 1394-404
83. **van Nood E, Vrieze A, Nieuwdorp M, Fuentes S, Zoetendal EG, et al.** Duodenal  
infusion of donor feces for recurrent *Clostridium difficile*. N Engl J Med 2013; 368:  
407-15
84. **Eiseman B, Silen W, Bascom GS, Kauvar AJ.** Fecal enema as an adjunct in the  
treatment of pseudomembranous enterocolitis. Surgery 1958; 44: 854-9

85. **Khoruts A, Dicksved J, Jansson JK, Sadowsky MJ.** Changes in the composition of the human fecal microbiome after bacteriotherapy for recurrent *Clostridium difficile*-associated diarrhea. *J Clin Gastroenterol* 2010; 44: 354-60
86. **Debast SB, Bauer MP, Kuijper EJ, Committee.** European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases: update of the treatment guidance document for *Clostridium difficile* infection. *Clin Microbiol Infect.* 2014; 20 Suppl 2: 1-26
87. **Petrof EO, Khoruts A.** From stool transplants to next-generation microbiota therapeutics. *Gastroenterology* 2014, Jan 8. pii: S0016-5085(14)00014-6
88. **Smith MB, Kelly C.** How to regulate faecal transplants. *Nature* 2014; 506: 290-1
89. **Steinmann J, Kaase M, Gatermann S, Popp W, Steinmann E, Damman M, et al.** Outbreak due to a *Klebsiella pneumoniae* strain harbouring KPC-2 and VIM-1 in a German university hospital, July 2010 to January 2011. *Euro Surveill* 2011; 16: pii=19944
90. **Mouloudi E, Protonotariou E, Zagorianou A, Iosifidis E, Karapanagiotou A, et al.** Bloodstream infections caused by metallo- $\beta$ -lactamase/*Klebsiella pneumoniae* carbapenemase-producing *K. pneumoniae* among intensive care unit patients in Greece: risk factors for infection and impact of type of resistance on outcomes. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2010; 31: 1250-6
91. **Borer A, Eskira S, Nativ R, Saidel-Odes L, Riesenbergr K, et al.** A multifaceted intervention strategy for eradication of a hospital-wide outbreak caused by carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* in Southern Israel. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2011; 32: 1158-65
92. **Centers for Disease Control and Prevention (CDC).** Guidance for control of infections with carbapenem-resistant or carbapenem-producing *Enterobacteriaceae* in acute care facilities. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2009; 58: 256-60
93. **Woodford N, Turton JF, Livermore DM.** Multiresistant Gram-negative bacteria: the role of high-risk clones in the dissemination of antibiotic resistance. *FEMS Microbiol Rev* 2011; 35: 736-55
94. **Lippmann N, Lübbert C, Kaiser T, Kaisers UX, Rodloff AC.** Clinical epidemiology of *Klebsiella pneumoniae* carbapenemases. *Lancet Infect Dis* 2014; 14: 271-2
95. **Feldman N, Adler A, Molshatzki N, Navon-Venezia S, Khabra E, et al.** Gastrointestinal colonization by KPC-producing *Klebsiella pneumoniae* following hospital discharge: duration of carriage and risk factors for persistent carriage. *Clin Microbiol Infect* 2013; 19: E190-6
96. **Viau RA, Hujer AM, Marshall SH, Perez F, Hujer KM, et al.** "Silent" dissemination of *Klebsiella pneumoniae* isolates bearing *K. pneumoniae* carbapenemase in a long-

- term care facility for children and young adults in Northeast Ohio. Clin Infect Dis 2012; 54: 1314-21
97. **Zimmerman FS, Assous MV, Bdolah-Abram T, Lachish T, Yinnon AM, Wiener-Well Y.** Duration of carriage of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae following hospital discharge. Am J Infect Control 2013; 41: 190-4
  98. **Cunningham SA, Noorie T, Meunier D, Woodford N, Patel R.** Rapid and simultaneous detection of genes encoding Klebsiella pneumoniae carbapenemase (blaKPC) and New Delhi metallo- $\beta$ -lactamase (blaNDM) in Gram-negative bacilli. J Clin Microbiol 2013; 51: 1269-71
  99. **Monteiro J, Widen RH, Pignatari AC, Kubasek C, Silbert S.** Rapid detection of carbapenemase genes by multiplex real-time PCR. J Antimicrob Chemother 2012; 67: 906-9
  100. **Singh K, Mangold KA, Wyant K, Schora DM, Voss B, et al.** Rectal screening for Klebsiella pneumoniae carbapenemases: comparison of real-time PCR and culture using two selective screening agar plates. J Clin Microbiol 2012; 50: 2596-600
  101. **Ducomble T, Faucheux S, Helbig U, Kaisers UX, König B, et al.** A large hospital outbreak of patients detected with KPC-2-producing Klebsiella pneumoniae: Investigating mortality and the impact of screening for KPC-2 with polymerase chain reaction. Journal of Hospital Infection 2015; 89: 179-85
  102. **Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention (KRINKO).** Hygienemaßnahmen bei Infektionen oder Besiedlung mit multiresistenten gramnegativen Stäbchen. Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz 2012; 55: 1311-54
  103. **Podbielski A.** Enterobakterien. Dtsch Arztebl 2014; 111: A 556-7
  104. **Kaier K, Mutters NT, Frank U.** Bed occupancy rates and hospital-acquired infections – should beds be kept empty? Clin Microbiol Infect 2012; 18: 941-5
  105. **Sklansky M, Nadkarni N, Ramirez-Avila L.** Banning the handshake from the healthcare setting. JAMA 2014; 311: 2477-8
  106. **Wernitz MH, Keck S, Swidsinski S, Schulz S, Veit SK.** Cost analysis of a hospital-wide selective screening programme for methicillin-resistant Staphylococcus aureus (MRSA) carriers in the context of diagnosis related groups (DRG) payment. Clin Microbiol Infect 2005; 11: 466-71
  107. **Wellington EM, Boxall AB, Cross P, Feil EJ, Gaze WH, et al.** The role of the natural environment in the emergence of antibiotic resistance in gram-negative bacteria. Lancet Infect Dis 2013; 13: 155-65

108. **Meyer E, Gastmeier P, Deja M, Schwab F.** Antibiotic consumption and resistance: data from Europe and Germany. *Int J Med Microbiol* 2013; 303: 388-95
109. **Lübbert C, Weis S, John E, Dietze N, Feisthammel J, Hoffmeister A, Mössner J, Kranz H.** Die Stuhlübertragung („Stuhltransplantation“) als Therapieprinzip bei schwerer, wiederkehrender *Clostridium difficile*-Infektion – ein wichtiges Thema auch für die Endoskopie. *Endo-Praxis* 2014; 30: 72-8